

PAUL HORSTMANN

BLODSUKKER
OG
VENTRIKELSEKRETION

EN KLINISK-EKSPERIMENTEL
STUDIE

WITH AN ENGLISH SUMMARY

Lane Medical Library



EJNAR MUNKSGAARD
KØBENHAVN 1946

*Forsvaret finder Sted Tirsdag den 4. Juni 1946 Kl. 14 i Annex-
auditorium A, Studiestræde 6 o. G.*

**BLODSUKKER
OG
VENTRIKELSEKRETION**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

BLODSUKKER
OG
VENTRIKELSEKRETION

EN KLINISK-EKSPERIMENTEL STUDIE

AF

PAUL HORSTMANN

WITH AN ENGLISH SUMMARY



EJNAR MUNKSGAARD
KØBENHAVN 1946

Denne Afhandling er af det lægevidenskabelige Fakultet antaget til offentlig at forsvares for den medicinske Doktorgrad.

København, den 14. Marts 1946.

H. C. A. Lassen,
h. a. dec.

Copyright 1946 by Ejnar Munksgaard

*Printed in Denmark
by H. P. Hansens Bogtrykkeri, København*

INDHOLDSFORTEGNELSE

INDLEDNING

Kap. 1. <i>Indledende Bemærkninger om Ventriklens Sekretion</i>	11
Stimulation af Ventrikelsekretionen ved Føde	11
Det fastende Sekret	13
Farmakologisk Stimulation af Ventrikelsekretionen	14
ved Histamin	14
ved Stoffer med Virkning paa det cholinerge System ..	15
Elektrisk Stimulation af Ventrikelsekretionen	17
Hæmning af Ventrikelsekretionen	17
Atropins Virkning paa Ventrikelsekretionen	18
Lokalt virkende Stoffer	19
N. vagus Indflydelse paa Ventrikelsekretionen	19
Kap. 2. <i>Mavesaftens Sammensætning og Aciditetsregulation</i>	21
Regulering af Mavesaftens Aciditet	27
Aciditeten i Sekretionøjeblikket	30
Kap. 3. <i>Metoder til Undersøgelse af Ventrikelsekretionen</i>	31
Egen Metodik	33
Titrerings af Prøvemaltider	35
Elektrometriske Kurver	39
Maaling af Pepsinsekretionen	41
Kap. 4. <i>Forsøgsmaterialer og Normalværdier</i>	45
Undersøgelse af Fastesekret	47
Vand som Stimulans for Ventrikelsekretionen	52
Kap. 5. <i>Tidligere Undersøgelser over Insulins Indvirkning paa Ventriklens Sekretion og Motorik</i>	57
Kap. 6. <i>Egne Undersøgelser over Insulins Indvirkning paa Ventriklens Sekretion</i>	68
Sekretets Udseende og Mængde	85
Pepsinets Forhold	88
Kap. 7. <i>Blodsukkerkurven efter Insulininjektion</i>	90
De hypoglykæmiske Symptomers Genese	94
»Det kritiske Punkt«	96

Kap. 8. <i>Enkeltheder ved Insulinvirkningen paa Ventrikelsekretionen</i> ..	98
Initial Hæmning af Sekretionen	98
Stimulationens Varighed	99
Insulinvirkningens Reproducerbarhed	100
Virkningen paa Ventrikelsekretionen af varierende Insulin-	
doser hos samme Individ	102
Forskellige Applikationsmaader for Insulinet	106
Glucoses Indvirkning paa Ventrikelsekretionen efter Insulin	106
Atropins Virkning paa Ventrikelsekretionen efter Insulin ..	113
Insulins Ventrikelvirkning ved Diabetes mellitus	117
Kap. 9. <i>Sammenligning mellem Insulins, Pilocarpins og Histamins Vir-</i>	
<i>kning paa Ventriklens Sekretion</i>	121
Insulin og Histamin	123
Kap. 10. <i>Hypoglykæmiens Betydning for Insulins Ventrikelvirkning</i> ..	128
Virkningen paa Ventrikelsekretionen af Hypoglykæmi, der	
ikke er fremkaldt af Insulin	128
Aarsagen til Insulins Ventrikelvirkning	130
Kap. 11. <i>Sult og Hypoglykæmi</i>	137
Kap. 12. <i>Forholdet mellem Aciditet, Klorid og Sekretionshastighed i Ven-</i>	
<i>trikelsekretet</i>	142
Forholdet mellem Sekretionshastighed og Aciditet	149
Pepsinsekretionen	154
Neutralkloriderne	155
Kap. 13. <i>Sukkers Indvirkning paa Ventrikelsekretionen</i>	158
Egne Forsøg	161
Kap. 14. <i>Aarsagen til den aciditetshæmmende Virkning af Glucose</i>	174
Glucoses Indvirkning paa Ventriklens Bevægelser	180
Kap. 15. <i>Blodsukker og Ventrikelsekretion ved forskellige sygelige Til-</i>	
<i>stande</i>	183
Blodsukkerets Forhold ved visse Mavesygdomme	183
Blodsukkerets Forhold efter Ventrikeloperationer	185
Ventrikelfunktionens Betydning for Svingninger i Blodsuk-	
keret	188
Ventrikelsekretionens Forhold ved patologisk forandret Blod-	
sukker	188
Diabetes mellitus	188
Ventriklens Forhold ved Spontanhypoglykæmi	195
Kap. 16. <i>Therapeutisk Anvendelse af Insulins Ventrikelvirkning</i>	196
Therapeutisk Brug af Sukker ved Mavesygdomme	198
RÉSUMÉ	199
ENGLISH SUMMARY	206
LITTERATURLISTE	213

FORORD

De Undersøgelser, der indgaar i dette Arbejde, er udført i Aarene 1942—43 under min Ansættelse som Reservelæge ved Odense Amts og Bys Sygehus, Afdeling B. Min daværende Chef, Overlæge, Dr. med. K. Schroeder har givet mig gode Arbejdsvilkaar samt Raad og Støtte baade dengang og siden. Ogsaa Afdelingens Sygeplejersker har vist mig stor Hjælpsomhed.

Allerede tidligere havde Overlæge, Dr. med. H. I. Schou og Overlæge, Dr. med. Stubbe Teglbjærg, »Filadelfia«, Dianalund, bidraget til at rette min Interesse mod Blodsukkerets Forhold.

Under Udarbejdelsen af Arbejdet har Samtaler med Professor, Dr. med. E. Lundsgaard, Hospitalsapoteker Jespersen, Odense og Direktør for Meteorologisk Institut Helge Petersen, været mig til stor Nytte og Belæring.

Bestyrelsen for Odense Amts og Bys Sygehus og min Onkel Pastor Holger Petersen, Fredericia, har ydet mig økonomisk Støtte ved Trykningen af Afhandlingen.

Jeg beder alle dem, af hvem jeg saaledes har faaet Hjælp, herved modtage min hjerteligste Tak.

En særlig Tak bringer jeg min Hustru, uden hvis utrættelige Flid i Laboratoriet og ved Skrivemaskinen dette Arbejde ikke var blevet fuldført.

København, April 1946.

PAUL HORSTMANN.

INDLEDNING

Siden Insulinets Opdagelse i 1922 er det af adskillige Forskere observeret, at dette Stof er i Stand til at udøve en Virkning paa Ventriklens Forhold. De meddelte Iagttagelser har været noget divergerende, idet en Del Undersøgere anser Insulin for at være et af de stærkeste Midler til Stimulation af Ventrikelsekretionen, andre finder det uvirksomt i denne Henseende, og enkelte har set en hæmmende Indflydelse paa Ventrikelsekretionen. Ogsaa om Virkningen af Insulin paa Ventriklens motoriske Funktion foreligger der en Del Meddelelser.

De Tolkninger, man har givet de iagttagne Fænomener, er noget varierende, hvilket er ret naturligt, eftersom Insulinets Virkemaade endnu paa mange Punkter er uopklaret. Et vigtigt Problem, som her frembyder sig, er, om den iagttagne Virkning skyldes den af Insulin bevirkede Hypoglykæmi eller en anden Virkning af Insulinmolekylet, det samme Problem som man stilles overfor andre Steder i Insulinforskningen.

Siden Slutningen af forrige Aarhundrede foreligger der i Litteraturen spredte Meddelelser om den Virkning, som Sukkerarter, specielt Glucose, udøver paa Ventrikelfunktionen. De fleste Observationer tyder paa, at denne Virkning gaar i hæmmende Retning, men ogsaa her er Angivelserne divergerende. Her mødes man af et analogt Problem, nemlig om det drejer sig om en Virkning af Hyperglykæmi eller om lokal Virkning af indgivne Sukkeropløsninger, eventuelt udløst af disse fysisk-kemiske Egenskaber.

Det ligger nær at rejse det Spørgsmaal, om disse to Rækker Fænomener, Insulinvirkningen og Glucosevirkningen paa Ventriklens, skyldes to Sider af samme Mekanisme, nemlig Udsving af Blodsukkeret, der automatisk over Indflydelse paa Ventrikelfunktionen, eller om Aarsagen maa søges i helt andre Forhold.

Det er ret talrige Stoffer, der i Tidens Løb har vist sig at indvirke paa Ventrikelfunktionen. Der knytter sig dog en ganske særlig Interesse til Insulinets Forhold. For det første drejer det sig her om den

Virkning, som et Stof, der fremkommer ved intern Sekretion, har paa Ventrikelfunktionen; skønt Tanken om en Vekselvirkning mellem denne og den interne Sekretion sikkert vil forekomme de fleste ret nærliggende, vides der dog meget lidt eksakt herom. Desuden knytter der sig til Insulinet den Omstændighed, at dets Virkning giver sig til Kende paa Blødets Indhold af Glucose, et Stof, der baade indtager en central Stilling som det Trin, hvortil Fødens Kulhydrater maa nedbrydes for at resorberes, og desuden udmærker sig ved en intim Forbindelse med den interne Sekretion. Det kunde derfor synes berettiget at nære det Haab, at en Udforskning af de omhandlede Forhold kunde bidrage til at skaffe en mere indgaaende Forstaaelse af Ventrikelfunktionen og specielt lægge for Dagen, om der findes andre Maader end de kendte, hvorpaa Ventriklens Arbejde afstemmes efter Fødeoptagelsen.

Nærværende Afhandling har da sat sig den Opgave at undersøge og beskrive de Virkninger, som Indgift af Insulin og Glucose udøver paa Ventrikelsekretionen hos Mennesket, at belyse Aarsagen til de nævnte Virkninger og specielt søge afgjort, om og paa hvilken Maade Blodsukkerets Svingninger formaa at paavirke Ventrikelsekretionen.

Oprindelig var det paatænkt at inddrage Ventriklens motoriske Funktion under Undersøgelsen. Det viste sig imidlertid under Arbejdet, at Stoffet blev saa omfattende, at Opgaven maatte begrænses til at omhandle Ventriklens Sekretionsforhold.

Undersøgelserne i dette Arbejde er udført paa Patienter, der har været indlagt paa medicinsk Afdeling B., Odense Amts og Bys Sygehus. De i Afhandlingen indgaaende Forsøg med fraktioneret Ophentning af Ventrikelsekret og Provemaaltider har jeg selv foretaget. De forekommende rutinemæssige Undersøgelser som Titrering af Sekretprøvernes Aciditet og Kloridindhold, Pepsinbestemmelse samt Blodsukkerbestemmelse er for Storstedelens Vedkommende foretaget af min Hustru, de øvrige af mig selv.

KAPITEL 1

INDLEDENDE BEMÆRKNINGER OM VENTRIKLENS SEKRETION

Vor Viden om Ventrikelkirtlernes sekretoriske Funktion har i det væsentlige udviklet sig siden sidste Halvdel af det 19. Aarhundrede, hvor forbedret Teknik ved de kliniske Undersøgelsesmetoder i Forbindelse med en øget Interesse fra fysiologisk Side har skaffet megen ny Landvinding for Forskningen paa dette Omraade. Der bestaar imidlertid endnu talrige uløste Problemer ogsaa angaaende de mest centrale Forhold inden for Sekretionsforløbet.

I det følgende skal paa Grundlag af Litteraturen fremsættes en kort Oversigt over, hvorledes man i Øjeblikket maa tænke sig de nærmere Omstændigheder ved Mavesaftens Sekretion.

Det anatomiske Grundlag for denne er først og fremmest Fundusdelens Kirtler, der som bekendt bestaar af Hovedcellerne, »peptic cells«, der antages at secernere Pepsinet, og Belægningscellerne, Parietalcellerne, »oxyntic cells«, som sandsynligvis danner Saltsyren. Desuden er beskrevet nogle Celler, der navnlig findes i Collum af Fundusdelens Kirtler, samt paa Overgangen mellem Pylorus og Funduspartiet og benævnes »chief neck cells«, (*Bensley*²⁰), »mucoid cells« (*Lim*²⁰⁶), »Nebenzellen« (*Zimmermann*³⁵⁹) eller »Zwischendrüsenzellen« (*Aschoff*¹³), og som ifølge *Babkin*¹⁵ og *Vineberg*³⁴² udskiller et mucinholdigt Sekret. Endvidere maa nævnes Slimsekretionen fra Ventriklens Overfladeepithel. Endelig udskiller Pyloruskirtlerne et særligt Sekret, der angives at være alkalisk, mucøst og at indeholde Pepsin. (*Klemensiewicz*,¹⁸¹ *Åkerman*,⁴ *Deloyers* og *Johnson*,⁷⁰ *Ivy*,¹⁵³ *Takata*,³²⁶

A. Stimulation af Ventrikelsekretionen.

1. Stimulation ved Føde.

Den naturlige Udløser af Ventrikelsekretionen er Føden med dens forskellige Virkninger. Sædvanligvis skelnes her mellem 2 Former, den psykiske, cephalogene Sekretion, og den kemiske, direkte af Føden

udløste Sekretion. Ofte inddeler man den sidste Fase i den gastrogene og den intestinalt udløste Sekretion.

Den psykiske, cephalogene Sekretion eller Appetitsaften er velkendt fra *Pavlovs*²⁶¹ Arbejder, og det er almindeligt bekendt, hvorledes den udløses af Fødens hele appetitvækkende Virkning, dens Udseende, Lugt og Smag. Skinfodringsforsøg viser, at efter Vagotomi ophæves Sekretionen af Appetitsaft fuldstændig. Hos Hunde udløses den cephalogene Sekretion efter Skinfodring, med en kort Latenstid, og varer i 3—6 Timer. Hos den af *Carlson*⁵² undersøgte Mand med Ventrikel-fistel og komplet Oesophagusstenose androg Sekretionen efter »Skinfodring«, d. v. s. 20 Min. Tygning af et Middagsmaaltid, gennemsnitlig 3,5 ccm pr. Min., varierende mellem 1,4 og 10,8 ccm pr. Min. Efter Ophør af Tygningen faldt Sekretionshastigheden igen, modsat Forholdet hos Hunde. Fri Saltsyre i Appetitsaften laa omkring 0,40 % eller 110 m.eq./l., hvad der i dagligt Sprog svarer til en fri Syre paa 110, mens Totalaciditeten var 0,48 %, eller 132 m.eq. l. Totalkloriderne laa mellem 0,49 og 0,56 % (138 og 158 m.eq./l.). Ved lavere Sekretionshastighed fandtes lavere Aciditet og lavere Kloridtal. Pepsinindholdet fandtes ved Bestemmelse a.m. Mett til 6,5—7,5 mm i 24 Timer. 10 % af den organiske Substans i Mavesaften skal ifølge *Carlson*⁵² bestaa af Pepsin. *Carlson* (p. 259) mener, at der i normal Mavesaft findes Pepsin »in excess of the needs or at least far in excess of that needed in economic digestion.«

Den ved Fødens direkte Virkning paa Ventrikelvæggen udløste Sekretion indtræder ca. $\frac{1}{2}$ Time efter Fødeindtagelsen (*Pavlov*²⁶¹ (p. 105)). Denne Sekretion udløses af flere forskellige Stoffer, hvis nøjagtige Sammensætning dog er ukendt. Særlig Kodextrakt er virksomt i denne Henseende, derimod synes mekanisk Irritation at være uden Virkning, stærkere Grader ifølge *Pavlov*²⁶¹ (p. 110) endog hæmmende for Sekretionen, dog har *Ivy, Lim, Mc. Carthy og Farrel*¹⁵⁷ fundet, at mekanisk Udspiling af Ventriklen kan bevirke Ventrikelsekretion. Den kemiske Sekretion udløses uforandret efter Overskæring af nn. vagi.

Der bestaar det ejendommelige Forhold, at dersom det sekretfremkaldende Fødeemne anbringes paa Fundusslimhinden frembringes ingen nævneværdig Sekretion, mens Anbringelse paa Pylorusslimhinden udløser en kraftig Afsondring af Mavesaft fra Fundusdelen. Dette gælder baade Kodextrakt, fortyndede Syrer, Vand og Saltopløsninger (*Savitsch og Zeliony*²⁹⁷). Man har derfor tænkt sig, at der ved Fødens Paavirkning af Ventrikelslimhinden særlig i PylorUSDelen frigøres et Stof, et sekretagogt Hormon, der gennem Blodet føres til Kirtlerne i Fundusdelen og stimulerer disse. Et Stof med en sekret-

stimulerende Virkning er først paavist af *Edkins*⁸¹ i Pylorusslimhinden og siden er Existensen af en Mekanisme som den nævnte paavist af *Edkins og Tweedy*,⁸⁰ *Lim og Necheles*²⁰⁵ og *Ivy og Farrel*.¹⁵⁴ Det paagældende hormonagtige Stof er blevet kaldt Gastrin, ganske vist har Stoffer med lignende Virkning kunnet uddrages af andre Væv, saaledes at Specificiteten af Gastrin er tvivlsom, muligvis er det identisk med Histamin. Paa den anden Side har *Komarov* (cit. efter *Babkin*¹⁶) af Pylorusslimhinden kunnet udvinde et histaminfrit Stof med kraftig sekretagog Virkning paa Ventriklen.

Endvidere kan Muligheden af, at der er Tale om en neurogen local Reflex fra Pylorusslimhinden til Funduskirtlerne, saaledes som *Pavlov*²⁶¹ (p. 143) formodede, næppe helt afvises.

Saavidt Forf. bekendt foreligger der ikke meddelt Analyser over menneskelig Mavesaft, frembragt ved denne direkte, kemiske Stimulation. (Om Histamin se senere.)

Endelig eksisterer der en intestinally udløst Sekretion, der særlig er undersøgt af *Ivy, Lim og Mc. Carthy*.¹⁵⁶ De fandt paa Hunde, at Føde, der indføres direkte i Tarmen, formaar med 1—3 Timers Latenstid at frembringe en Ventrikelsekretion, der sandsynligvis skyldes Resorption af Produkter, dannet ved Fordøjelsen (f. Eks. Peptoner el. Aminosyrer). Atropin hæmmer denne Sekretion. Lignende Synspunkter fremsætter *Rasenkov*.²⁷⁶

Hos Mennesket findes foruden den af Føde fremkaldte Ventrikelsekretion en stadig Sekretion af Mavesaft i den tomme Ventrikel (Sultsaften). *Carlson*⁵² fandt, at denne Sekretions Størrelse androg fra nogle faa til 60 ccm i Timen, sædvanligvis findes der mere, hvis Maven tømmes hyppigere, f. Eks. hvert 5.—10. Min., end hvis den tømmes med større Mellemrum. Sultsaftens frie Aciditet fandtes til omkring 0,25 % eller 68 m.eq./l., den totale Aciditet til gennemsnitlig 0,38 % eller 93 m.eq./l. Ogsaa Kloridindholdet i den fastende Sekretion er lavere end i Appetitsaften. Pepsinindholdet fandtes til 6—7 mm. *Carlson* skelner mellem den kontinuerlige, stadige Sekretion og den »tomme« Maves Indhold ved en enkelt Ophentning. Dette Indhold varierede i *Carlsons* Tilfælde fra 0—150 ccm Saft, gennemsnitlig 30—50 ccm med en fri og total Aciditet paa henholdsvis 0,18 og 0,23 % HCl (49 og 63 m.eq./l.), og Pepsinværdierne paa 3—4 mm, altsaa i det hele lavere Værdier end ved den kontinuerlige Sekretion.

Fowler, Rehfuß og Hawk^{104, 279} fandt hos 100 normale Mænd gennemsnitlig et fastende Indhold i Ventriklen paa 52 ccm med fri HCl 18,5, Totalaciditet 29,9 og Pepsin (a. m. Mett) paa 2,8 mm. *Fowler og Zentmire*¹⁰⁵ fandt hos 100 normale Kvinder de tilsvarende Værdier til 49 ccm med fri HCl 15,6 og Totalaciditet 30,3.

*Faber, Holst og Norgaard*⁹¹⁾ har undersøgt det fastende Sekret hos 159 Personer, der efter Reaktionen paa fraktioneret Prøvemaaltid er delt i en anacid Gruppe, en Mellemgruppe og en hyperacid Gruppe, og fundet Gennemsnitsværdierne for det fastende Sekrets Volumen i de tre Grupper til henholdsvis 10 ccm, 25 ccm og 42 ccm.

*Bennet og Ryle*²⁹⁾ fandt hos 100 Mænd Fastesekret varierende mellem 10—150 ccm med et Gennemsnit paa 54 ccm.

Den interdigestive Sekretion angives at hæmmes af Atropin. (*Lim*²⁰⁷⁾).

Hos Hunde synes der ikke at findes nogen Fastesekretion, og nogle Fysiologer er tilbøjelige til at nægte Existensen af en saadan, ogsaa hos Mennesket (*Babkin*¹⁴ (p. 190)). De foreliggende citerede Arbejder kan dog næppe levne megen Tvivl om, at man hos Mennesket maa regne med en kontinuerlig Sekretion af sur Mavesaft.

2. Farmakologisk Stimulation af Ventrikelsekretionen.

Flere Stoffer har vist sig ved parenteral Indgift at virke som Irritant for Ventrikelsekretionen. Dette gælder Histamin samt en Del Stoffer med Virkning paa det cholinerge System, navnlig Pilocarpin, Physostigmin og Acetyl- β -metylcholin.

a. Histamin.

Det grundigst undersøgte af disse Stoffer er Histaminet, hvis Ventrikelvirkning opdagedes af *Popielski*²⁶⁵ og siden er blevet bekræftet af talrige Forskere. Faa Min. efter subcutan Injection af 0,5 -1 mg Histamin optræder der en forøget Ventrikelsekretion, som naar sit Maximum 30—40 Min. og som Regel giver en langt større Saftmængde og Syreproduktion end efter Prøvemaaltid. Virkningen klinger af i Løbet af ca. 1 Time. Den samlede afsondrede Mængde Mavesaft angives fra 150—1000 ccm efter en Histamininjection. Det pr. 10 Min. secernerede Volumen angives gennemsnitlig til 15—35 ccm med en Totalaciditet paa 90—125 (*Bloomfield og Polland*³⁴⁾). Histaminsekretionen kan fremkaldes selv efter dobbeltsidig Gennemskæring og Degeneration af nn. vagi og ligeledes i en Ventrikelblindsæk, hvortil Nerverne er degenererede, samt i en transplanteret Blinksæk. (Om Histamin se iøvrigt *Feldberg og Schilf*⁹⁷⁾)

Pepsinets Forhold efter Histamininjection er ikke sikkert afgjort. *Vineberg og Babkin*³⁴³ fandt ved Forsøg paa Hunde med Ventrikelblind-sække a. m. *Pavlov* og *Heidenhain*, at Histamin elektivt stimulerede de Ventrikelceller, der secernerer Saltsyre, Vand og andre uorganiske Elementer. Enzymsekretionen stimuleres ikke, den Pepsinsekretion,

der kommer, opfattes som foraarsaget af en »Udvaskning« fra Glanderne eller Cellerne. *Gilman og Cowgill*^{115, 116} finder i lignende Forsøg, at Pepsinudskillelsen stiger umiddelbart efter Histamininjectionen, men ogsaa de mener, at denne Stigning bevirkes af, at den forøgede Sekretmængde skylder pepsinholdigt Sekret ud af Kirtelrørene, og at Histamin udelukkende virker paa de syreseccernerende Celler. *Ihre*¹⁵¹ hævder ligeledes, at Pepsinkoncentrationen i saavel fastende som af Histamin frembragt Sekret kun afhænger af Udvaskningen, og at Histamin ingen stimulerende Effekt har paa Pepsinsekretionen, ved lav Sekretionshastighed er Pepsinkoncentrationen høj og omvendt.

Derimod iagttog *Polland*²⁶³ og *Blakeley og Wilkinson*²³ hos Mennesker en Stigning af Pepsinindholdet i Mavesaften efter Histamin. *Faber og Holst*⁹⁰ finder ogsaa, at Histamin medfører en Forøgelse af Sekretets Pepsinindhold, selv i Tilfælde hvor der ikke kommer Aciditetsstigning og ikke nævneværdig forøget Sekretmængde. *Osterberg, Vanzant, Alvarez og Rivers*²⁵⁹ finder en Pepsinstigning, hvis Maximum falder i Løbet af de første 20 Min., før Aciditetens Kulmination.

b. Stoffer med Virkning paa det cholinerge System.

*Dale og Feldberg*⁶⁶ har vist, at Acetylcholin fungerer som den kemiske Overfører, »transmitter«, af Vagusvirkningen til Ventriklen. Der knytter sig derfor særlig Interesse til de cholinergt virkende Stoffers Indvirkning paa Ventrikelsekretionen.

*Gebhardt og Klein*¹¹² fandt, at Acetylcholin, 0,1 gr. intramusculært, bevirker Forøgelse af Ventriklens »vandige Sekretion« men ikke af Aciditeten.

*Faroy og Deron*⁹⁴ saa derimod efter gentagne Acetylcholininjectioner Aciditetsforøgelse baade hos normale og hypoacide Personer. Endelig finder *Necheles, Motel, Kosse og Neuwelt*,²⁴⁹ at Acetylcholin hos Hunde med Heidenhain Blindsæk bevirker baade forøget Sekretvolumen, Aciditet og Pepsinudskillelse.

Pilocarpins Forhold er undersøgt af forskellige Forskere. *Bennett*²⁸ saa ingen Aciditetsstigning efter Pilocarpin ved Havresuppemaaltid. *Kalk*¹⁶³ iagttog efter Pilocarpin, 0,01 gr. subcutant, en betydelig forøget Sekretmængde i Ventriklen med Maximum $\frac{1}{2}$ —1 Time efter Injectionen. Aciditeten forøgedes ikke, var snarere lidt nedsat, mens Slimsekretionen var betydelig forøget.

*Vineberg og Babkin*³⁴³ fandt hos Hunde, at Pilocarpin elektivt stimulerede Udskillelsen af organiske Substanser og Enzymer i Ventrikelsekretet, saaledes at der fremkom en moderat Sekretionsforøgelse, let nedsat fri og total Aciditet og mægtig Forøgelse af Pepsinindhol-

det, alt i stærk Modsætning til Histamin, som ifølge de nævnte Forfattere fortrinsvis stimulerer de Celler, der frembringer Vand, Syre og andre uorganiske Elementer.

Derimod angiver *Bolton og Goodheart*,¹² at Pilocarpin og Histamin har ensartet sekret- og syrestimulerende Virkning paa Ventriklen (hos narcotiserede og decerebrerede Katte).

*Blakeley og Wilkinson*³³ fandt hos Mennesker, at Pilocarpin bevirkede forøget Sekretvolumen, Fald af Aciditeten og i Reglen forøget Pepsinudskillelse, dog var Pepsinudskillelsen mindre end efter Histamin.

Cholin (og Lecithin) skal, naar det direkte indføres i Ventriklen, ligeledes kunne frembringe en Sekretion, der er rig paa Pepsin, men af lav Aciditet (se *Babkin*¹⁶).

Acetyl- β -metyl-cholin (Mecholyl) har i de senere Aar tiltrukket sig Interesse, idet det blev angivet (*Myerson, Rinkel og Dameshek*²⁴⁷ cit. efter *Necheles og Medarbejdere*²⁴⁹) og *Loman, Rinkel og Myerson*²¹², at dette Stof efter parenteral Indgift skulde bevirke Sekretion af alkalisk Mavesaft, hvorfor Stoffet anbefaledes som therapeutisk Middel ved Ulcus. Senere Undersøgelser af *Necheles og Medarbejdere*²⁴⁹ tyder imidlertid paa, at Mecholyl tværtimod forøger Syremængden og Sekretvolumen, i Lighed med Histamin, hvorfor Mecholyl fraraades som Ulcusbehandling.

*Bechgaard og Vermehren*²⁴ finder en kortvarig Omstemning af Ventrikelsekretets Reaktion fra sur til alkalisk, men fraraader ligeledes Stoffet til Ulcusterapien.

*Flexner og Wright*¹⁰⁰ finder en let Forøgelse af fri og total Aciditet efter Mecholyl og paapeger ligesom *Necheles et al.*, at en væsentlig Fejlkilde ved Forsøg, der har givet et andet Resultat, er, at Spytslugning ikke har været forhindret. *Flexner og Wright* beregner, at Halvdelen af den efter Mecholyl secernerede Spytmenge er i Stand til at neutralisere Aciditetsstigningen.

Prostigmin virker ifølge *Necheles og Medarbejdere*²⁴⁹ paa lignende Maade stimulerende paa Ventrikelsekretets Mængde og Aciditet.

Det vil af det refererede ses, at der paa ingen Maade kan siges at være Enighed om de nævnte Stoffers Virkning paa Ventrikvens Sekretionsforhold. Nærmest synes man at maatte regne med forøget Pepsinindhold, noget forøget Sekretvolumen og maaske forøget Aciditet efter Pilocarpin og Acetyl- β -metyl-cholin, men det er givet, at de Forsøg (og det er de fleste), hvor der ikke er taget Forholdsregler mod Spytslugning, rummer meget betydelige Fejlkilder, idet Spytsekretionen under Paavirkning af de nævnte cholinergt virkende Stoffer kan blive enormt forøget. De Meddelelser, der foreligger om meget rigelig Sekret-

mængde og lav Aciditet efter Pilocarpin (f. Eks. *Kalk*,¹⁶³ *Blakeley* og *Wilkinson*³³) maa derfor vurderes med stort Forbehold.

3. Elektrisk Stimulation af Ventrikelsekretionen.

Ved direkte elektrisk Paavirkning af nn. vagi hos Hunde fandt *Ouchakoff*,²⁶⁰ at der efter en Latenstid paa 20—40 Min., undertiden noget mere, fremkom Sekretion af Mavesaft. Først udskiltes Slim og derefter sur, klar Mavesaft, mere eller mindre blandet med Slim. Latenstiden var afhængig af den anvendte Induktionsstrøms Frekvens, og *Ouchakoff* antog, at Latensperioden skyldtes, at n. vagus fører baade sekretionshæmmende og -fremmende Traade. De førstnævnte Virkning skulde overveje i Begyndelsen, mens de fremmende Traade faar Overhaand senere.

Lignende Forsøg er udført af *Vineberg*,³⁴² der hos Hunde med højt oppe paa Halsen overskaarne nn. vagi irriterede de perifere Vagusstykker med Induktionsstrøm med varierende Strømstyrke. Ved svag Strøm (0,50 Milliamp. og derunder) secerneredes alkalisk Slim med lavt Pepsin- og Kloridindhold. Ved stærkere Strøm øges Pepsinindholdet og ved endnu højere Strømstyrke (1,0—2,0 Milliamp.) udskilles normal Mavesaft med høj Aciditet, højt Pepsin- og Kloridindhold og kun lidt Slim. Slimen secernerer især fra Funduspartiet og fremkommer, selv om Pyloruspartiet er bortopereret. *Vineberg* forklarer disse Forsøg paa den Maade, at n. vagus indeholder Traade til de forskellige cytologiske Elementer, som paavirkes ved Irritamer af forskellig Styrke.

*Baxter*²¹ har paa narcotiserede Hunde og Katte udført Forsøg med rytmisk elektrisk Stimulation af nn. splanchnici under Diafragma, efter at nn. vagi var overskaaret. Stimulationen fortsattes gennem 8—10 Timer. I Løbet af den første Time begyndte en Sekretion af tyktflydende, alkalisk, slimet Vædske, som vedvarede gennem hele Experimentet. Sekretionshastigheden var (hos Hunde) 3—5 ccm pr. Time. Sekretet havde, efter at være gjort surt, moderat peptisk Kraft, Kloridindholdet var 380—450 mg% (107—127 m.eq./l.) Injection af smaa Adrenalindoser hvert 5. Min. gav en lignende Sekretionstype. Slimen udskiltes baade fra Pylorus- og Funduspartiet.

B. Hæmning af Ventrikelsekretionen.

Medens forøget Sekretion af Mavesaften kan fremkaldes paa adskillige Maader, viser en kunstig Nedsættelse af Ventrikelsekretets Mængde og Aciditet sig at være betydelig vanskeligere at fremkalde. De Midler, vi raader over hertil, er væsentligt Atropin samt forskellige Karbonater og Silikater.

1. Atropins Virkning paa Ventrikelsekretionen.

*Riegel*²⁵² fandt i 1899 ved Forsøg paa Hunde med Maveblindsæk a. m. *Pavlov*, at Atropin saavel subcutant som pr. os bevirkede en tydelig Nedsættelse af Mavesaftens Mængde efter et Mælkemaaltid og Aftagen af Aciditeten med fra en Trediedel til Halvdelen. Ogsaa ved Prøvemaaltid hos Mennesker fandtes efter Atropin 1 mg subcutant nedsat Syresekretion og desuden ofte forøget Maveindhold. Lignende Forhold fandt *v. Aldor*⁶ og *Petrovic*.²⁶²

*Keeton, Luckhardt og Koch*¹⁷⁸ paaviste i Hundeforsøg, at Atropin, selv i mindre Doser, øjeblikkelig hæmmer Sekretionshastigheden og Pepsinindholdet. Tillige aftog Aciditeten, men først naar den afsondrede Sekretmængde var faldet med 50—80 % af sin oprindelige Værdi.

*Bennett*²⁸ saa hos Mennesker (ved Havresuppeprovemaaltid), at Atropin subcutant hæmmer Aciditeten.

*Lockwood og Chamberlin*²⁰⁹ fandt hos Mennesker efter subcutan Atropindosering ($\frac{1}{2}$ —1 mgr.) en Aciditetsnedsættelse paa maximum ca. 30 %.

*Hernando*¹³³ saa ved Vandprovemaaltid efter Atropin en Nedsættelse af saavel Aciditet som Pepsinindhold.

*Mahler*²²⁴ iagttog paa det fastende Sekret hos Mennesker efter Atropin først en Stigning af Aciditet og Sekretmængde og derefter Fald af begge.

*Keefer og Bloomfield*¹⁷⁷ fandt hos Mennesker efter Atropin Nedsættelse af det fastende Sekrets Volumen og en noget mere usikker Aciditetsnedsættelse, der ikke forløb parallelt med Volumenformindskelsen.

Det synes at fremgaa af de citerede Undersøgelser trods deres indbyrdes Forskellighed, at Atropin fremkalder en Aftagen af Ventrikelsekretets Volumen og Pepsinindhold. Aciditetens Forhold bedømmes noget mere forskelligt, de fleste har dog ogsaa fundet Aciditetsfald, navnlig i Forsøgene med Provemaaltidsindgift. Dette er let forståeligt, thi indgives der Atropin samtidig med et Provemaaltid og den secernerede Saftmængde herved aftager, maa denne mindre Saftmængde blandes med Provemaaltidet. Heraf vil resultere en lavere Aciditet i Blandingen uden at selve Sekretets Aciditet i og for sig behøver at være nedsat.

Da som omtalt Pilocarpin frembringer øget Sekretvolumen og let forøget Aciditet, mens Atropin bevirker nedsat Sekretvolumen og noget nedsat Aciditet, vil det sige, at de fysiologiske Antagonister Pilocarpin og Atropin ogsaa har modsat rettet Virkning paa Ventrikelsekretionen.

Atropins Indvirkning paa Ventrikelsekretionen efter Histamin

frembyder særlig Interesse. Almindeligvis angives det, at Histamin-virkningen paa Ventriklen er cellulær og ikke paavirkes af Atropin. Det mangler dog ikke paa tilsyneladende velunderbyggede Arbejder som gaar i modsat Retning. Saaledes finder *Keeton, Luckhardt og Koch*,¹⁷⁸ at den af Histamin og Gastrin fremkaldte Sekretion hos Hunde hæmmes af Atropin, idet dog selv store toxiske Atropindoser ikke fuldstændig formaar at ophæve Histaminsekretionen.

*Porter*²⁶⁶ iagttog, at Atropin hæmmede Sekretets Volumen efter Histamin til henimod det halve, uden at Aciditeten ændredes.

*Bickel og Kanai*³² kom til det Resultat, at Histaminsekretionen hæmmes af Atropin til $\frac{1}{3}$ af, hvad Tilfældet er uden Atropin.

Mens *Keeton, Luckhardt og Koch*¹⁷⁸ forklarer Atropins delvise Hæmning af Histaminsekretionen ved, at Atropin virker baade paa Ventriklens Nervesystem og Ventrikelcellerne selv, og Histamin forudsættes kun at virke paa Cellerne, tænker *Bickel og Kanai* sig omvendt, at det er Histamin, der virker baade paa Cellerne og Nerverne, og Atropin kun paa Nervesystemet.

Øjensynlig har vi her en Ligning med to ubekendte; da man ikke med Sikkerhed kender det nøjagtige Angrebspunkt for noget af Stofferne, kan man ikke ud fra det enes Virkning bedømme det andet. Der er ingen Tvivl om, at Histamin fortrinsvis virker paa Kirtelcellerne og Atropin fortrinsvis paa de parasympatiske Nerver til Kirtlerne, men Spørgsmaalet om disse respektive Virkninger er de eneste, disse Stoffer udfolder i Ventriklen, er endnu uløst.

2. Lokalt virkende Stoffer.

En Del andre Stoffer har været i Brug til at nedsætte Saltsyremængden i Ventriklen. Det drejer sig om Vismutsubnitrat, Natriumbicarbonat, samt Karbonater og Silikater af Calcium og Magnium. Om disse Stoffer gælder, at de virker syrebindende ved lokal kemisk Virkning i Ventriklen og ikke i Kraft af nogen Resorption, (se *K. O. Møller*.²⁴⁶ p. 96 ff.)

C. N.vagus Indflydelse paa Ventrikelsekretionen.

At N.vagus har en udtalt Virkning paa Ventriklens Sekretion er givet, men i flere Enkeltheder er Forholdene, som de foreligger belyst i Litteraturen, ikke klart gennemskuelige. Til Paavisning af Vagus-virkningen har man benyttet Skinfodringsforsøg, Nerveoverskæring, elektrisk Stimulation, Indgift af cholinergt virkende Stoffer samt Atropinpaavirkning. De Resultater, der er vundet paa denne Maade i forskellige Experimentatorers Haand er imidlertid ikke overensstemmende i alle Enkeltheder.

Velkendt er *Pavlovs* grundlæggende Forsøg, hvorved vist, at Irritamentet for den saakaldte psykiske cephalogene Sekretion ledes gennem N. vagus. Denne Sekretion, der særlig er studeret ved Skinfodringsforsøg, udgør som omtalt ca. $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ af den samlede Sekretmængde efter et Maaltid. Dens Aciditet og Pepsinindhold ligger højt, baade hos Mennesker og Dyr.

*Ouchakoffs*²⁶⁰ og *Vinebergs*³¹² Forsøg med elektrisk Stimulation af N. vagus er tidligere omtalt (S. 17). *Ouchakoff* mente, at n. vagus fører baade hæmmende og fremmende Traade til Kirtelcellerne, saaledes at de førstnævnte hovedsagelig paavirkes ved Begyndelsen af Irritationen, mens de fremmende Traade udøver deres Virkning senere under Stimulationen. Sekretet er først mucøst, senere surt og klart.

Vineberg fandt lignende Forhold for Sekretets Vedkommende, ved stigende Irritationsstyrke secerneredes først slimet, senere normal, sur og pepsinholdig Mavesaft, Pepsinudskillelsen kommer i Gang ved svagere Irritation end Syresekretionen.

*Hartzell*¹²⁶ iagttog ved intrathoracal Overskæring af nn. vagi hos Hunde, at dette bevirkede nedsat fri Saltsyre og Totalaciditet i Mavesaften undersøgt ved fraktioneret Prøvemaaltid. *Vanzant*,³⁴⁰ der eksperimenterede med de samme Hunde, som *Hartzell* benyttede, observerede, at den fundne Sekretionsnedsættelse vel holdt sig i adskillige Maaneder, men senere forøgedes Sekretionen igen og var tilnærmelsesvis normal efter 2—3 Aars Forløb. Atropin hæmmede Sekretionen ogsaa hos de opererede Hunde.

*Shagiro og Berg*³⁰⁷ fandt hos Hunde efter dobbeltsidig Vagotomi og Ventrikelresektion med Gastrojejunostomi, at der umiddelbart efter Operationen optraadte en Aciditetsnedsættelse saavel i selve Ventriklen som i en Pavlov-Blindsæk. 4—6 Uger senere fandtes imidlertid atter normale Aciditetsværdier begge Steder. Atropin fremkaldte nu som før en temporær Aciditetsnedsættelse.

De cholinergt virkende Stoffer har været omtalt i det foregaaende.

Det, der synes sikkert med Hensyn til Vagusvirkningen paa Ventrikelsekretionen, er, at Reflexbuen for den cephalogene Sekretionsfase ledes gennem Vagus som centrifugal Nerve. Nogen særlig Form for Sekret, der er typisk for Vagusstimulationen, kan ikke med nogen Sikkerhed udledes af Litteraturen, udover at der hersker Enighed om, at baade Syre- og Pepsinsekretionen stimuleres af n. vagus.

Særlig bemærkes de i Litteraturen flere Gange bekræftede Forsøg, der viser, at Atropin hæmmer den Sekretion, der optræder efter Vagusoverskæring, og at Atropin hæmmer Histaminvirkningen. Naar Atropin fremkalder Sekretionshæmning, kan man altsaa ikke skematisk slutte, at man staar over for en af n. vagus betinget Sekretion.

KAPITEL 2

MAVESAFTENS SAMMENSÆTNING OG ACIDITETSREGULATION

Det er flere Gange omtalt i det foregaaende, at Mavesaftprøver, der er fremkommet ved forskellige Arter af Stimulation kan vise indbyrdes forskellig Sammensætning. Det er derfor lidt af en Fiktion at tale om ren Mavesaft uden at opgive Oprindelsesmaaden. Nogle Opgivelser baseres paa Saft fra Hunde eller Katte, vundet efter Histamin, andre paa Saft fra Hunde efter Skinfodring, enkelte som *Carlsons*⁵² stammer fra Mennesker med Ventrikelfistel. Disse Tal maa tillægges mest Betydning i den menneskelige Fysiologi. (Se Tabel S. 22).

De mest indgaaende Undersøgelser over Ventrikelsekretets Sammensætning er iøvrigt foretaget paa Dyr. Der hidsættes her Eksempel paa saadanne Analyser efter *Rosemann*,²⁹² *Gamble og Mc.Iver*¹⁰⁸ og *Gudiksen*.¹²² (Se Tabellen S. 22).

Da Fosfat og Protein kun forekommer i smaa Mængder, er Klorid den eneste Anion af nogen Betydning, der findes i Mavesaften. De Kationer, der forekommer i Mavesaften er foruden H^+ væsentlig Na^+ , K^+ og i mindre Grad Ca^{++} . Den samlede Kationmængde, bortset fra H^+ , benævnes Totalbase. Da den samlede Kationmængde maa være lig den samlede Anionmængde, faar man Ligningen Brintionkoncentration + Totalbasekoncentration = Kloridkoncentration. Til hver af Fraktionerne paa venstre Side af Lighedstegnet svarer en ækvivalent Kloridmængde, der benævnes henholdsvis Syreklorid og Neutralklorid, saaledes at Ligningen ogsaa kan skrives Brintionkoncentration + Totalbasekoncentration = Syreklorid + Neutralklorid (= den totale Kloridkoncentration). Det følger af disse Ligninger, at kender man Brintionkoncentrationen og den samlede Kloridkoncentration, kan man heraf beregne Totalbasen, der igen er = Neutralkloridkoncentrationen, mens man omvendt af de samlede Klorider og Totalbasen kan beregne Brintionkoncentrationen. De anførte Størrelser angives lettest som Milliækvivalenter pr. l.

Mavesaftens Sammensætning.

Carlson

Appetitsaft hos Menneske

Vægtfylde	1,006—1,009
Frysepunktsdepression	0,55 ⁰ —0,62 ⁰
Tørstof	0,48 —0,58 %
uorganisk (÷ HCl)	0,11 —0,14 %
organisk	0,34 —0,47 %
Aciditet. Fri HCl.	0,40 % (= 110 m.eq./l.)
Totalaciditet	0,48 % (= 132 m.eq./l.)
Totalklorid	0,49 %—0,56 % (= 138—158 m.eq./l.)
Totalkvælstof	0,60 % (sikkert en Trykfejl for 0,06 %)
Pepsin	6,5—7,5 mm/24 T. (a. m. Mett.)

10 % af den organiske Substans regnes at være Pepsin.

Ved lav Sekretions hastighed findes lavere Aciditetsværdier, medens Pepsinkoncentrationen er næsten uforandret.

	Rosemann Skinfodringsaft hos Hund		Gamble og Mc Iver Saft fra Blindsæk hos Kat		Gudiksen Saft fra Fundus hos Kat	
Vægtf.	1,002—1,004					
Frysep.						
depress.	0,49 ⁰ —0,64 ⁰					
	%	m.eq./l.	%	m.eq./l.	%	m.eq./l.
Tørstof	0,43		0,65			
uorg.	0,13		0,38			
org.	0,29		0,27			
Kvælstof	0,04		0,04		0,02	
Aciditet					0,51—0,61	139—167
Cl.	0,61	172	0,55	158	0,59—0,67	168—190
P.	0,0003		0,0006		0,0003	
SO ₂	0,001					
Na.	0,03	11	0,13	56	0,01 —0,03	3,9—13,2
K.	0,03	8	0,05	14	0,04 —0,07	10,2—18,8
Ca.	0,0002	0,5	0,004	1	0,001—0,009	0,3— 2,3
Mg.	0,0005					
Ammonium					0,003—0,016	1,5— 9,0

Spørgsmaalet om Mavesaftens Aciditet i Sekretionsojeblikket samt Reguleringen af Aciditeten er blandt de Problemer, som mest har været Genstand for Undersøgelser, og der kan næppe endnu siges at være naaet en almen anerkendt Løsning herpaa.

Ifølge een Anskuelse secerereres Mavesaften altid med samme, maximale Aciditet. Naar der maales forskellige Aciditeter i Sekretionsfor-

løbet, skal dette skyldes, at den sure Mavesaft blandes med Slim fra Ventrikelslimhinden, som fortynder, neutraliserer eller absorberer Syren. Jo større Sekretionshastighed des mindre gør Slimen sig gældende og des højere bliver Aciditeten. Denne Antagelse, først fremsat af *Heidenhain*,¹²⁷ blev accepteret af Pavlov og hans Skole og synes efterhaanden at være blevet den almindeligt antagne. (*Hollander og Cowgill*,¹⁴⁴ *Teorell*,³³¹ *Ihre*¹⁵¹).

En anden Forklaring fremsattes af *Rosemann*,²⁹² der mente at den varierende Aciditet fremkom paa den Maade, at Ventrikelsekretet seceres med en ret konstant Kloridværdi, mens en vekslende Fordeling af Brintioner og de øvrige Kationer, navnlig Na^+ skulde betinge Forandringer af Surheden.

Ogsaa *Carlson*,⁵² *Faber*⁵⁹ og *Babkin*¹⁵ tænker sig, at Ventrikelsekretet udskilles med varierende Aciditet.

De Forhold, der er Enighed om, opsummerer *Hollander og Cowgill*¹⁴⁴ saaledes: 1) Der forekommer altid betydelig Variation i Totalaciditeten. 2) Den bundne Aciditet, d. v. s. Differencen mellem fri og total Aciditet er altid betydelig og forøges, naar Totalaciditeten formindskes. 3) De totale Klorider er altid ret konstante i Blindsæksaft, men kan svinge, naar der er Tale om Ventrikelindhold. 4) De neutrale Klorider enten bestemt som Totalbase eller som Differensen mellem Klorid og Aciditet forøges altid, naar Aciditeten aftager og omvendt.

Som Eksempel paa Forsøg til Belysning af Ventriklens Sekretionsforhold kan anføres Experimentet af *Hollander*,¹⁴⁰ og *Hollander og Cowgill*¹⁴⁴ paa Hunde med Pavlov-Blindsæk. Stimulering af Sekretionen med Fødeindgift eller med Histamin viste, at Aciditeten steg proportionalt med Sekretionshastigheden, men med en tydelig øvre Grænse for Aciditeten ved pH 0,91 (= 151 m.eq./l.). Ogsaa efter, at den første Slim er udvasket, findes der en Sammenhæng mellem Sekretionshastighed og Aciditet, hvilket forklares ved, at der til Stadighed foregaar Sekretion af Mucus eller anden alkalisk Vædske. Svingninger i Sekretionshastigheden behøver dog ikke at være fulgt af Aciditetsforandringer. Slimen antages at bestaa af Plasmaets uorganiske Bestanddele plus Proteinet Mucin og formodes af den Grund ogsaa at indeholde Alkali-bicarbonat, der nedsætter Ventriklens Syreindhold. Endvidere nævnes den saakaldte »Verdünnungssekretion« (*Katsch*¹⁷¹) en neutral, kloridholdig Sekretion, der fortynder Ventrikelindholdet. Denne »Verdünnungssekretion« er imidlertid meget omstridt, *Hollander og Cowgill* tænker sig, at den maaske er identisk med de pepsinproducerende Cellers Sekret. En Fortynding vil nok nedsætte Aciditeten, men da Fortyndingsvædsken selv vil indeholde rigelig med Klorider, vil Fortyn-

dingen ikke i nævneværdig Grad behøve at berøre Kloridindholdet, hvilket kan forklare, at Kloriderne frembyder større Konstans end Aciditeten.

*Hollander*¹⁴¹ beregner ved Extrapolation fra Værdier fundet i Sekret fra Fundusblindsække hos Hunde, at det rene Sekret fra Parietalcellerne indeholder HCl i en Koncentration af 170 Millimol og ikke indeholder neutrale Klorider, bundet HCl, Fosfater eller organisk Tørstof, med andre Ord, at det drejer sig om en med Blodet isotonisk Opløsning af Saltsyre.

*Teorell*¹³¹ har paa Katte ved at anvende en syrebindende Stødpude (Glykokol) fundet den primære Aciditet for Histaminsaft til 208 m.eq./l., en Værdi, der dog af forskellige Grunde anses for at være lidt for høj. (Efter Forsøgsprotokollen svinger Værdierne meget, mellem 163 og 310 m.eq./l.). Aciditetsværdierne hos Katte skal ligge noget højere end hos Mennesker og Hunde.

*Gudiksen*¹²² har undersøgt Saft fra Ventriklens Fundusdel hos Katte efter Histamin. Disse Undersøgelser viste Proportionalitet mellem Sekretionshastighed, Aciditet og Kloridindhold. Aciditeten varierede mellem 167 og 139 m.eq./l., medens Kloridindholdet laa mellem 190 og 167 m.eq./l.

Forskellen mellem Kloridkoncentrationen og Saltsyrekoncentrationen (Neutralkloriderne) varierede mellem 19 og 33 m.eq. l., hvilke Værdier svarer nøje til de fundne Kationmængder bortset fra H^+ og er mindst ved de maximale Aciditetsværdier. Men i Modsætning til *Hollander*¹⁴¹ finder *Gudiksen*, at Neutralkloridindholdet ikke er ganske ubetydeligt selv ved de maximale Sekretionshastigheder, saaledes at den primære Mavesaft synes at indeholde gennemsnitlig ca. 20 m.eq. l. Klorid (navnlig Kaliumklorid), der ikke er bundet til Syren. *Gudiksen* konkluderer, at Teorien om den primære Saltsyresekretions Konstans næppe kan opretholdes.

Teorien om de konstante Klorider og Aciditetens Variation paa Grund af vekslende Forhold mellem Syreklorid og Neutralklorid har affødt en Del Arbejder, men synes dog nu at være forladt af de fleste. Kun nogle Forfattere, navnlig *Mc. Lean*, *Griffiths* og *Williams*^{220, 219} mener at kunne støtte denne Teori, idet de i en Pavlov-Blindsæk finder konstante Kloridtal, trods svingende Aciditet. De synes at regne med, at Ventriklens secernerer Kloridioner i en Koncentration paa ca. 110 m.eq./l., hvilket tilnærmelsesvis er lig med Kloridkoncentrationen i Plasma, og at en Del af Kloriderne secernerer som Neutralklorider, altsaa en Form for »Fortyndingssekretion«. Imidlertid er det lykkedes flere Undersøgere at paavise en Proportionalitet mellem Aciditeten og Kloridindholdet (*Hollander*,¹⁴² *Welin* og *Frisk*,³¹⁹ *Nordenfelt* og *Teo-*

rell²⁵¹), d. v. s. at til en høj Aciditet svarer en høj Kloridværdi og omvendt. Dog synes Kloriderne at forløbe noget mere konstant end Aciditeten (*Baird, Campbell og Hern*,¹⁸ *Steinitz*³¹⁹), ligesom Værdierne i Blindsæksaft synes at ligge mere konstant, end naar det drejer sig om Saft fra hele Ventriklen.

*Katsch*¹⁷¹ og *Kalk*^{164, 176} hævder, at der i Ventriklen foruden Saltsyre og Enzymer secerneret et neutralt, kloridholdigt Sekret, »wässerige Sekretion«, »Verdünnungssekretion«, som *Kalk* formoder stammer fra Pyloruspartiet. *Kalk* anfører følgende Argumenter mod Antagelsen af en konstant primær Aciditet:

1) Ved Ophentning af rent Fastesekret findes der Svingninger i Aciditeten, ogsaa selv om Duodenalsekretet fjernes gennem Duodenalsonde.

2) Der er ingen Parallelisme mellem Sekretmængde og Aciditet.

3) Slimens syrebindende Evne er ikke stor.

4) Forholdene i en Pavlov-Blindsæk kan ikke uden videre jævnføres med Forholdene i hele Ventriklen. Navnlig Pylorusslimhinden, som ikke findes i en Pavlov-Blindsæk, har sandsynligvis Betydning.

5) Ved Indgift af Histamin ses som bekendt Forøgelse af Sekretvolumen og Aciditet. Gives Atropin samtidig med Histamin fremkommer der en mindsket Sekretmængde, men stadig høj Aciditet. Gives derimod Histamin og Pilocarpin samtidig findes øget Sekretmængde, men nedsat Aciditet. Det synes altsaa, som om Sekretmængde og Aciditet kan paavirkes hver for sig.

*Babkin*¹⁵ fremfører følgende Grunde for at antage, at Mavesaftens primære Aciditet undergaar Forandringer:

1) Naar Stimulansen for Ventrikelsekretionen aftager i Styrke som mod Slutningen af en digestiv Periode eller en Skinfodring kan Aciditeten aftage, undertiden uafhængig af Sekretionshastigheden. Dette kan ikke forklares ved Neutralisation med Slim.

2) Naar Stimulansen for Ventrikelsekretionen ændrer Karakter, kan Forholdet mellem Aciditet og Sekretvolumen forandres.

3) Der skal existere Stoffer, som hovedsagelig stimulerer Produktionen af Vand og Saltsyre, f. Eks. Alkohol (samt Histamin) og andre, som navnlig paavirker Sekretion af Slim og Enzymer, f. Eks. Pilocarpin.

4) Ved elektrisk Vagusirritation ses ved svagere Stimulation først Slim og slimet Vædske af alkalisk Reaktion, men ved stærkere Irritation Fremkomst af sur Mavesaft.

Endelig betoner *Babkin*, at Ventrikelslimhinden er opbygget af forskellige Glandelstrukturer, og det er muligt, at hvert Sæt af Glandler modtager særlige Nerver. »In other words the qualitative changes in

the composition of the juice may depend not only on the qualitative changes but also on the quantitative changes in the activity of separate groups of cellular elements in a given gland.«

Særlig Interesse knytter der sig til Ventrikelsekretets Indhold af Syre og af Klorider, og en uoverskuelig Litteratur herover eksisterer. Det er evident, at der findes store Variationer i Aciditeten af det Ventrikelsekret, der ophentes, ikke blot i patologiske Tilfælde, men ogsaa hos normale, ja, fra samme Person til forskellige Tider. Det fremgaar imidlertid af Litteraturen, at man maa regne med, at der findes en maximal, øvre Grænse for Aciditeten, som er nogenlunde ens for Mennesker og Forsøgsdyr (særlig Hunde, hos Katte lidt højere Værdier (*Teorell*³³¹)) og ligger ved 140—160 m.eq. l. (0,51—0,58 %), hvad der svarer til en pH paa 0,94—0,88. Den i de enkelte Sekretprøver maalte Aciditetsværdi kan imidlertid svinge overalt mellem den nævnte øvre Grænse ned til en pH paa 7 eller endog lidt paa den alkaliske Side af Neutralpunktet.

For Kloridernes Vedkommende er der ligeledes iagttaget meget vekslende Værdier i Sekretprøver, sædvanligvis omkring 0,3—0,5 % Cl, varierende fra 0,23—0,65 % Cl. eller 65—184 m.eq. l. (Litt. se hos *Steinitz*.³¹⁹)

Der findes angivet enkelte ekstremt lave og høje Værdier. Saaledes finder *Gelman og Scheweluchin*¹¹³ at Kloridindholdet kan være saa lavt som 0,05 % eller 14 m.eq./l. (NB. d. v. s. paa Størrelse med Kloridindholdet i Spyt), mens paa den anden Side *Katsch og Kalk*¹⁷⁵ angiver at have fundet saa høje Værdier som 0,7—0,85 % i Mavesaften. Yderligere finder *Katsch og Kalk*, at Serumkloriderne hos normale ligger omkring 0,52—0,57 %, mens som Normalværdier ellers overalt angives 0,35—0,38 % Cl. i Serum. Disse Forfatteres Angivelser kan derfor ikke uden videre godtages. Hovedparten af Angivelserne i Litteraturen tyder paa, at man ogsaa for Kloridernes Vedkommende kan tale om en øvre Grænse, som ligger omkring 160—180 m.eq. l. Cl. (0,57—0,64 %).

Der synes at være stor Sandsynlighed for, at Mavesaftens Kloridindhold bl. a. reguleres af Blodets osmotiske Tryk. (*Gilman og Cowgill*¹¹⁹). De maksimalt fundne Kloridværdier i Mavesaften ligger ret nær ved det totale Baseindhold i Blodplasma, der angives til 161 m.eq. l. *Gilman og Cowgill*¹¹⁸ eller 150—165 m.eq. l. (*Polland, Roberts og Bloomfield*.²⁶⁴) Bemærkelsesværdigt er det, at Kloridværdierne snarest synes at ligge lidt højere end Blodplasmaets Totalbase. *Gilman og Cowgill*¹¹⁸ finder hos Hunden Normalværdierne for Totalbase til 161 m.eq./l., mens Kloridværdien ligger ved 168 m.eq./l., hvorfor de regner med en aktiv Sekretion af Klorider.

Regulering af Mavesaftens Aciditet.

Om dette Emne eksisterer der en meget omfattende Litteratur, og næppe noget Steds inden for Ventrikelsekretionens Fysiologi er Meningen saa delte. Interessen for Emnet er naturlig, idet Forstaaelsen af Aciditetsregulationen har Betydning ikke blot teoretisk, men i den praktisk kliniske Behandling af Mavesaaret og beslægtede Sygdomme, hvor Mavesaftens Syreindhold tilskrives Betydning.

Den Kendsgerning, der foreligger, er, at naar der til forskellige Tider hentes Prøver af Mavesaft hos Mennesker og Dyr, viser der sig et varierende Syretal. Tilhængerne af Teorien om, at Mavesaftens Aciditet er konstant i Sekretionsøjeblikket, har altsaa været nødt til at antage en Fortynding eller delvis Neutralisation af Saften. *Pavlov*²⁶¹ mente, at den fra Ventrikelslimhinden secernerede Slim fungerede i denne Egenskab.

Denne Forklaring antages af mange, bl. a. *Dienst*⁷⁵ samt *Bolton og Goodheart*,^{40, 41} der endog mener, at den eneste Maade, hvorpaa Ventriklen kan mindske Aciditeten af sit Indhold, er ved Fortynding med Slim. Ventrikelslimen angives af dem at være alkalisk med en Alkalinitet paa 0,04 n og et Kloridindhold paa 0,36—0,50 % (hos Katte).

*Rosemanns*²⁹² Sekretionshypotese, hvorefter Aciditetsvekslingen skyldes varierende Fordeling af Cl-Jonen mellem HCl og NaCl, kræver ikke i samme Grad Antagelsen af en fortyndende Sekretion, da Aciditetsvekslingen formodes at være sket i selve Sekretionsøjeblikket. Særlig *Mc.Lean og Medarbejdere*^{220, 219} slutter sig til denne Opfattelse. Hypotesen forudsætter et næsten konstant Kloridindhold i Mavesaften. Der foreligger imidlertid som nævnt S. 24 en Del Undersøgelser, der viser, at Kloridindholdet tværtimod varierer med Aciditeten.

*Boldyreff*³⁷ har hævdet, at den overvejende Grund til Aciditetsnedsættelsen i Ventriklen er Indløb af Duodenalsaft i Ventriklen, og at dette skulde være den fysiologiske Regulator af Aciditeten, specielt skulde den alkaliske Pankreassaft spille en Rolle. Denne Teori har vundet en Del Anerkendelse, men har dog ogsaa mødt talrige Modstandere. Saaledes har *Baird, Campbell og Hern*¹⁸ vist, at Aciditetsfald fremkommer, selv om Duodenalsaften fjernes gennem Sonde under Forsøget, og *Mc.Lean og Medarbejdere*^{220, 219} afviser ogsaa Duodenalregurgitationens Betydning, bl. a. fordi de konstaterede lignende Svingninger i Aciditeten i en Pavlov-Blindsæk og i »den store Mave«. *Mc.Lagan*²¹⁸ fandt ved statistisk Analyse af 389 fraktionerede Prøve-maaltider ingen Sammenhæng mellem Galdetilblanding og Aciditetsfald. Ogsaa *Shay, Katz og Schloss*³¹⁰ betvivler Duodenalregurgitationens Betydning for Aciditetsregulationen.

En Række Forfattere tænker sig en Fortynding med neutral eller alkalisk Vædske, som tillige med Saltsyren skulde secerneret fra Ventriklens Overfladeepithel, fra de mucoide Celler, fra Pepsincellerne og maaske Vædske, der er diffunderet gennem mucosa. Denne »bearing fluid« virker fortyndende og kan ved sin skiftende Mængde bevirke Ændringer i Syrekonzentrationen.

*Lim*²⁰⁷ regner med en ikke sur »bearing fluid«, som bestaar af Sekret fra Ventriklens Overfladeepithel, fra de mucoide Celler, fra Pepsincellerne og maaske Vædske, der er diffunderet gennem mucosa. Denne »bearing fluid« virker fortyndende og kan ved sin skiftende Mængde bevirke Ændringer i Syrekonzentrationen.

*McLagan*²¹⁸ tænker sig det alkaliske Pylorussekret som den væsentlige fortyndende og neutraliserende Faktor.

*Babkins*¹⁵ Synspunkter er nævnt (S. 25). Da Ventrikelslimhinden er opbygget af forskellige Glandelelementer, eventuelt med forskellig Innervation, bestaar der baade Mulighed for kvalitative Ændringer i de enkelte Glandelelementers Sekret og for forskellig kvantitativ Sammensætning af den samlede Sekretion.

Endelig har *Teorell*^{329, 330} fremsat en helt anden Forklaring paa Aciditetssvingningerne i Ventriklens, nemlig den, at Mavesaften secerneret som næsten ren HCl, isotonisk med Blodet, hvorefter der gennem Ventrikelslimhinden foregaar en Diffusion udaf af H^+ -Joner og en Diffusion indad af Na^+ -Joner. Jo større Vædskemængde, der findes i Ventriklens, desto langsommere foregaar Aciditetsfaldet. *Teorell*³²⁹ har underbygget sin Teori ved Experimentet paa Katte og paa visirer, hvorledes de i Ventriklens virkelig iagttagne Aciditetssvingninger lader sig forklare ved denne Hypotese, idet han dog paapeger, at det er rimeligt, at flere af de tidligere nævnte Faktorer ogsaa er medvirkende ved Aciditetsreguleringen. Iøvrigt henvises til Originalarbejdet.

Af det anførte fremgaar, at der synes at herske stor Uenighed om mange vigtige Detaljer ved Ventrikelsekrets Dannelsen. Det er dog et Spørgsmaal, om ikke i hvert Fald nogle af Divergenserne svinder ved en grundig Provelse. En Del af Modsigelserne er fremkommet ved, at man ikke tilstrækkelig skarpt har skelnet mellem Aciditeten og Sekretvolumen, hvad enten det har drejet sig om ublandet Sekret eller et Provemaaltid. Paa Forhaand er det selvfølgelig indlysende, at et saadant Skel bør drages, men Erfaringen viser, at en højt forløbende Aciditetskurve ofte tages som Udtryk for en »kraftig Ventrikelsekretion«, hvilket naturligvis ikke paa Forhaand behøver at være Tilfældet.

Et andet Forhold, som ikke i Almindelighed er tilstrækkelig paaagtet, er, at man ikke kan identificere Mavesaften med Saltsyren. Kun

faa har som *Hollander*¹⁴¹ (teoretisk) søgt den rene Parietalsekretion, de fleste taler om Mavesaften som om en Saltsyreopløsning uden at tage Hensyn til Sekretionen fra de andre Celler i Ventrikelslimhinden. Vi ved ganske vist intet om det indbyrdes Forhold mellem Hovedcellernes, Belægningscellernes, Pyloruskirtelcellernes, Overfladeepithelets og eventuelt de mucoide Cellers Sekretion, men det er klart, at Belægningscellernes Sekret kun udgør en Del af Helheden, og efter de anatomiske Forhold er det venteligt, at de øvrige Cellers Sekret udgør en ikke helt ringe Brøkdæl. Alle hjælper de imidlertid til at danne Mavesaften, og det synes ulogisk at tale om at »Mavesaften fortyndes med Slim«, naar Meningen er, at Parietalcellernes genuine Sekret taber i Aciditet ved at blandes med Ventrikelslimen. End mere gælder dette Fortyndingen med de pepsinproducerende Cellers og Pyloruskirtlernes Sekret. Et vekslende Blandingsforhold mellem de forskellige Cellers Produkter kan give en Saft af vekslende Aciditet, uden at man derfor er berettiget til at tale om mere eller mindre fortyndet Mavesaft. Derimod er Spytt, Galde og Pankreassaft ude fra stammende Elementer, som i egentlig Forstand kan siges at fortynde Mavesaften.

Der bestaar ogsaa en Vanskelighed, naar det gælder at sammenligne Resultater, vundne paa Forsøgsdyr, med Forholdene hos Mennesker. De fleste af de Forsøg, der er foretaget for at oplyse de nærmere Forhold ved Ventrikelsekretets Dannelse, er udført paa Forsøgsdyr, navnlig Hunde og Katte. Almindeligvis angives det, at der ingen Vanskelighed bestaar ved at overføre Erfaringerne i denne Henseende fra Dyr til Mennesker, men der bør dog gøres opmærksom paa et Par Omstændigheder, som komplicerer Forholdene.

Dyreforsøgene er som Regel udført ved Hjælp af en Pavlov-Blindsæk, oftest fra Fundusdelen. Denne Blindsæk er udmærket til at vinde rent Ventrikelsekret, men kan naturligvis ikke give noget fuldstændigt Billede af den samlede Ventrikelsekretion, da bl. a. som Regel Pylorussekretet mangler.

Et Pavlov-Dyr kan iøvrigt befinde sig fuldstændig vel, men under andre Forsøgsbetingelser som f. Eks. i *Bolton og Goodhearts*¹⁴² og *Teorells*³²⁹ Forsøg paa narkotiserede, decerebrerede Katte, der faar kunstig Respiration, fjerner Forholdene sig saa langt fra det normale, at en umiddelbar Overførelse af Resultaterne ikke uden videre forekommer tilladelig.

Paa et enkelt Punkt synes i hvert Fald Dyr og Mennesker at adskille sig, idet der nemlig hos Mennesker foregaar en konstant Sekretion af Mavesaft, den basale eller fastende Sekretion, mens der hos Hunde kun synes at udskilles Saft efter Stimulation. Dette har givet

Andledning til Uenighed mellem forskellige Experimentatorer. (Se *Babkin*¹⁴ (p. 190)).

Problemet om Mavesaftens primære Aciditet kan ogsaa betragtes under en anden Synsvinkel, nemlig ved cytologisk-kemiske Undersøgelser af Cellerne i Sekretionsøjeblikket. Forholdet er her (efter *Alvarez*⁸), at Parietalcellerne secernerer en gummiagtig (gummy) Substans, rimeligvis et Proteinhydroklorid, som, idet den passerer gennem Lumen af Kirtlen nedbrydes under Dannelse af Saltsyre. Parietalcellernes Cytoplasma forbliver derimod under hele Sekretionsprocessen praktisk talt af normal Reaktion eller dog langt under Ventrikelsekretets Reaktion (ifølge *Dawson og Ivy*⁶⁷ ligger pH mellem 6,8 og 3,0). Heller ikke Klorider koncentrerer i Parietalcellerne, hvorimod der skal findes nogen Ophobning af Klorider i Vævene omkring Ventrikelkirtlerne.

Den primære Aciditet bliver efter disse Forhold at dømme et yderst teoretisk, næsten fiktivt Begreb. Den maximale Aciditet maa tænkes opstaaet i Kirtelrørene, efter at Forstadiet til Saltsyren har forladt Parietalcellerne, men det synes uundgaaeligt, at der næsten omgaaende maa indtræde en Blanding med Hovedcellernes Sekret og heraf følgende Aciditetsfald. Dersom Saltsyren saaledes opstaar ved Nedbrydning i Kirtellumina, kan man iøvrigt næppe heller vente nogen fuldstændig konstant Koncentration, jævnfør hermed *Teorells*³³¹ svingende Værdier for den primære Aciditet.

KAPITEL 3

METODER TIL UNDERSØGELSE AF VENTRIKELSEKRETIONEN

Formaalet med Undersøgelsen af Ventriklens Sekret kan dels være diagnostisk ved forskellige Sygdomsprocesser, dels mere fysiologisk eller farmakologisk præget, med Undersøgelse af Sekretionsforløbet under forskellige Paavirkninger. Det er klart, at Undersøgelsen af Sekretionsforholdene i et dybt i Kroppen beliggende Hulorgan som Ventriklen maa støde paa betydelige Vanskeligheder. Som rimeligt er kan de mest exakte Betingelser tilvejebringes ved Dyreforsøg. Den her ved udformede Teknik skyldes i særlig Grad *Pavlov*²⁶¹ og hans talrige Medarbejdere. Navnlig Indførelsen af Ventrikelblindsækken, »den lille Mave«, har betydet meget for Studiet af Sekretionen (se iøvrigt *Babkin*¹⁴ og *Teorell*³²⁹).

I nærværende Arbejde er det særlig de hos Mennesket anvendelige Metoder, der interesserer. De faa berømte Eksempler som *Beaumonts*²³ kanadiske Jæger St. Martin med Ventrikelfistel og *Carlsons*⁵² Mr. V. med Oesophagusstenose og Ventrikelfistel, hvor Forsøgsbetingelserne er kommet nær op ad Dyreeksperimenterne, har haft stor Betydning for Forstaaelsen af Forholdene og ydet Impuls til videre Forskning, men kan naturligvis ikke give nogen Rettesnor for en almen anvendelig Teknik.

Først *Kussmauls* Indførelse af Mavesonden i therapeutisk og diagnostisk Øjemed gav Stødet til den systematiske Efterforskning af Ventrikelsekretionens Forhold. Først og fremmest betjente man sig af Prøvemaaltider, af hvilke et Utal af forskellig Sammensætning er bragt i Anvendelse, f. Eks. *Leubes* Prøvemaaltid, der bestaar af Bouillon, en Bøf, Kartoffelmos og et Stykke Franskbrød, og *Ewald-Boas* Prøvefrokost, der kendes i forskellige Variationer, men her i Landet almindeligvis gives som Tvebak af ca. 35 gr. Vægt og 250—300 ccm tynd The. Dette Prøvemaaltid er som bekendt efterhaanden blevet det dominerende. Disse fra først af anvendte Prøvemaaltider ophentes

efter en vis Tids Forløb. Imidlertid følte det snart utilfredsstillende med en enkelt Ophentning, og efter at *Ehrenreich* og *Rehfuss*²⁸⁰ beskrev de tynde og meget bøjelige Gummisonder, som kan ligge nedført i Ventriklens gennem længere Tid, begyndte den fraktionerede Undersøgelse af Ventrikelindholdet at blive almindelig. Herved oprentes Ventrikelindholdet eller en Prøve heraf almindeligvis med 10—20 Min. Mellemrum, og hver Prøve analyseres, hvorved et Billede af Sekretionens Forløb gennem Ophentningstiden kan opnaas. (Se *Katsch og Kalk*¹⁷³).

Samtidig hermed gjorde der sig et Behov gældende for tyndflydende, homogene Provemaaltider, idet disse er lettere at ophente gennem tynde Sonder og deres fortyndende og neutraliserende Virkning paa Mavesaften er lettere at beregne. Man har anvendt en 5 % Opløsning af Alkohol (*Ehrmann*⁸⁶), Havresuppe (*Bennett og Ryle*²⁹), en 0,2/300 Coffeinopløsning (*Katsch og Kalk*¹⁷⁴) og rent Vand (*Vandorf*^{338, 339}).

For at faa et Udtryk for Ventriklens Møtorik, har man til de flydende Maaltider sat let paaviselige Stoffer som Metylenblaat, Klorofyl, Phenolphthalein, Phenolrødt eller Kaliumferrocyanid og observeret det Øjeblik, da disse Stoffer ikke mere lader sig paavise, og paa denne Maade beregnet Tømningstiden.

Blandingen af Mavesaften og de proteinholdige Provemaaltider frembyder yderst komplicerede Forhold, og meget Arbejde er nedlagt paa at skabe Metoder til Aciditetsbestemmelse under disse Omstændigheder (se bl. a. *Johanne Christiansen*⁵⁷). Men ogsaa de tyndflydende, vandige Maaltider frembyder beregningsmæssige Vanskeligheder, og efter Paavisning af den fastende, basale Sekretion hos Mennesket og dennes Paavirkelighed af forskellige Stoffer, navnlig Histamin, har der fra forskellig Side hævet sig Røster for at erstatte Provemaaltider med en Sekretophentning under Histaminpaavirkning. Man taler om »histamine test meal«, der imidlertid intet har at gøre med et Maaltid, men kun demonstrerer den fastende Sekretions Styrke under Histaminpaavirkning.

Histamin er almindeligvis anset som den stærkeste Stimulans for Ventrikelsekretionen og navnlig af Betydning for at skelne mellem ægte Achyli og Pseudoachyli. (*Dobson*,⁷⁸ *Comfort og Osterberg*⁶⁴). Dog har baade *Comfort og Osterberg* og *de Jong*¹⁶⁰ set Tilfælde, hvor Ewalds Provemaaltid frembragte en højere Aciditet end Histamin.

En historisk Oversigt over Udviklingen af Provemaaltidsteknikken kan f. Eks. ses hos *Hollander og Penner*.¹⁴⁵

Naar det gælder at vælge en Metodik til Undersøgelse af Ventrikelsekretionen hos Mennesker, maa man gøre sig klart, dels at denne

som i foregaaende Kapitel udviklet bestaar af flere forskellige Komponenter, dels om den Virkning, man eventuelt venter at finde, gaar i stigende eller hæmmende Retning.

Der er saaledes næppe nogen af de almindeligt anvendte Procedurer, der tillader en Vurdering af Appetitsaften, skønt denne som nævnt regnes at andrage Trediedelen til Halvdelen af den samlede Sekretmængde. Det vides bl. a. fra *Pavlovs*²⁶¹ (p. 43) Forsøg, at forskellige Fødemidler har en sekretstimulerende Evne af forskellig Styrke og Varighed. Da det er umuligt at vurdere alle Faktorer paa een Gang, er det hensigtsmæssigt at vælge et Prøvemaaltid, hvor en udstrakt Anvendelse og den enkeltes Erfaring tillader at bedømme, hvorledes et Enkeltresultat skal placeres i Helheden. De nævnte Forordringer opfyldtes af Ewalds Prøvemaaltid. Den ved dette fremkaldte Ventrikelsekretion skyldes næppe i nogen højere Grad Appetitsaft, men sikkert for største Delen de i Brødet og eventuelt Theen indeholdte Stoffer, der bevirker en fra Pylorus og Duodenum udløst kemisk Sekretion.

Ewalds Prøvemaaltid vil i og for sig kunne bruges til at paavise baade Forøgelse og Hæmning af Ventrikelsekretionen. I dette Arbejde er det anvendt væsentlig i den sidste Funktion.

Drejer det sig om at paavise en Stigning i Ventriklens sekretoriske Funktion under en parenteralt meddelt Paavirkning, er Undersøgelse af Basalsekretionen velegnet, idet en Stigning af Aciditet og Sekretmængde direkte vil kunne maales her. Derimod er den fastende Sekretion uegnet til Paavisning af hæmmende Indflydelse, netop fordi den repræsenterer et lavt, basalt Sekretionsniveau.

De tyndflydende, vandige Prøvemaaltider egner sig godt til Paavisning af saavel stigende som hæmmende Indflydelse. Den af disse Former for Prøvemaaltid normalt fremkaldte Sekretion vil antagelig for det meste være af kemisk Natur. De nævnte Maaltider egner sig desuden fortrinligt til fraktioneret Ophentning.

Egen Metodik.

De i dette Arbejde anvendte Undersøgelelsesmetoder har været 1) Ewalds Prøvemaaltid. Dette er paa medicinsk Afdeling B. i Odense udført paa den gængse Maade med Indgift af 35 gr. Tvebak og 250 gr. The uden Sukker. Maaltidet er ophentet efter 1 Times Forløb. Der er skyllet med 300 ccm Vand, Maaltidets Udseende og Slimindhold er bedømt, Mængden er maalt og Resten er bestemt efter *Mathieu-Rémond's* Metode. Titreringen er foretaget med $n/10$ NaOH med Kongo-papir og 1 % Sol. phenolphtalein spir. som Indikatorer.

2) Fraktioneret Ophentning af det fastende Sekret.

Hertil er anvendt en tynd Duodenalsonde, som gennem Munden nedføres i Ventriklen til 50—55 ccm Mærket og forbliver liggende under hele Forsøgets Varighed. Nedføringen sker som Regel let ved at Sondens Knop anbringes paa Tungeroden; Individet foretager herved en Synkebevægelse, eller maa i enkelte Tilfælde opfordres hertil. Naar Knoppen er blevet slugt, kan Sonden let skubbes videre ned. Gennem Sonden ophentes med visse Mellemrum, som Regel 15—20 Min., ved Hjælp af en Recordsprøjte paa 10—20 ccm alt det Sekret, som Ventriklen i det givne Øjeblik rummer. Hos hvert enkelt Individ findes der gerne et bestemt Sted, hvortil Sonden skal naa for at Ophentningen af Sekretet kan gaa uhindret for sig, som Regel ca. 45—55 ccm fra Tandrækken. Det kan ske, at Sonden forskyder sig, mens den ligger nedført, saaledes at intet Sekret ophentes, man kan da flytte den med let Haand samtidig med en forsigtig Sug med Sprøjten — à vide préalable —, hvorved man med lidt Øvelse hurtigt kan mærke, naar den igen ligger parat for Ophentningen.

3) Endvidere er i mange Tilfælde benyttet et flydende Provemaaltid, som altid har været destilleret Vand eller en vandig Opløsning, som Regel 400—500 ccm. Teknikken har været en ganske lignende som ved Sekretophentning, idet Duodenalsonden er nedført paa det fastende Individ. Ventriklen er blevet tømt for sit Indhold og Patienten har derpaa drukket Væskemængden saa hurtigt som muligt. Herefter er en Prøve paa ca. 10 ccm af Ventrikellindholdet blevet ophentet hvert 15.—20. Min. under Resten af Forsøget.

Forsøgene med fraktioneret Ophentning er udført i Tidsrummet mellem Kl. 7 og 10 Formiddag. De undersøgte Personer har været fastende og har ikke faaet Mad eller Medicin de sidste 12 Timer før Undersøgelsen. De har været i god Almentilstand med normal Temperatur. Hvert Eksperiment har som Regel været i ca. 2½ Time, enkelte Gange længere.

I de fleste af Tilfældene er der tillige foretaget Spytsugning under Sekretophentningen ved Hjælp af en Vandsugepumpe og et Spytsugningsrør som i Tandlægepraksis benyttet. De Mængder Spytsugt, der under normale Omstændigheder opsuges, er ikke store og kan kun spille nogen nævneværdig Rolle som Tilblanding til Ventrikelsekretet, naar dette er sparsomt. Er der derimod indgivet Provemaaltid, bliver Spytsugnets Rolle forsvindende.

Anderledes forholder det sig med Tilblanding af Duodenalsekret. Ifølge *Boldyreff*³⁷ udgør regurgiteret Duodenallindhold en normal Regulator af Ventriklens Aciditet. Selv om dette bestrides fra mange Sider, er det hævet over enhver Tvivl, at Indløb af Duodenallindhold

kan nedsætte Aciditeten. For at undgaa denne Faktor har bl. a. *Baird, Campbell og Hern*¹⁸ og *Ihre*¹⁵¹ samtidig med Sonden i Ventriklens nedført en Sonde i Duodenum og ved Sugning herigennem fjernet Duodenalsaften under Forsøget. Jeg har dog afstaaet fra denne Teknik af følgende Grunde:

1) Nedførelse af en Sonde i Duodenum besværliggør og forlænger i høj Grad Forsøgene, uden at dette i nærværende Forsøg tilstrækkelig opvejes af Metodens Fordele.

2) Hvad enten Duodenalregurgitation er en konstant eller lejlighedsvis, eneraadende eller partiel Reguleringsmekanisme for Ventrikelindholdets Aciditet, griber man ind i en Faktor, der kan have systematisk Betydning for Aciditetsregulationen, og som det derfor maa foretrækkes ikke at paavirke.

3) En Sonde, der er nedført i Ventriklens virker i og for sig som Fremmedlegeme. En extra Sonde gennem Pylorus ned i Duodenum forøger imidlertid i endnu højere Grad Afgivelsen fra det normale og synes ogsaa af den Grund uønskelig.

Aciditeten i de ophentede Prøver er bestemt ved Titration med $n/10$ Natriumhydroxyd. Som Indikator er benyttet $\frac{1}{2}$ % alkoholisk Opløsning af Dimetylamidoazobenzol og 1 % alkoholisk Opløsning af Phenolphthalein. Den sidstnævnte Indikator er som bekendt uhyre anvendt ved Titration af Ventrikelindhold, dens Omslagspunkt fra farveløs til begyndende Rødfarvning finder Sted ved pH 8—10. Da imidlertid de fleste af de undersøgte Prøver (Ventrikelsekret og Blandinger heraf med Vand) kun indeholder en ringe Mængde Stødpude-stoffer, medgaar der til Titration til Neutralpunktet (pH 7) omtrent samme Basemængde som til den fortsatte Titration til pH 8, hvorfor man faar et ret godt Udtryk for den totale Saltsyremængde herved.

Dimetylamidoazobenzol (Tøpfers Reagens) er taget i udstrakt Brug som Indikator i de angelsaksiske Lande, men synes ikke at være meget anvendt i Danmark. Det er blevet indvendt, at dens Omslagszone er meget uskarp og bred og vanskelig at bestemme nøjagtigt, saaledes af *Johanne Christiansen*,⁵⁷ der angiver en Omslagszone fra rødt til gult ved pH 2,9—4,0. Imidlertid kan man med lidt Øvelse ret let lære at skelne 2 Omslagspunkter med denne Indikator, nemlig fra rødt til laksefarvet ved pH 2,6 og herfra videre over orange-gult til citrongult ved pH 4,2—5,2. Regner man derimod Overgangen fra rødt til gult som kun eet Omslag, bliver Grænsen naturligvis meget flydende. Med Iagttagelse af begge Omslagspunkter kan disse imidlertid bestemmes forholdsvis nøjagtigt, som følgende Eksempel paa Titration af 6 forskellige Prøver fra samme Ventrikelindhold viser:

5 ccm Ventrikelsekret titreret med n/10 NaOH

Dimetylamidoazobenzol		Phenolphthalein
1. Omslagspunkt	2. Omslagspunkt	
66	76	82
66	76	82
64	74	80
64	74	80
64	74	80
64	74	80

Muligvis kan 2 Undersøgers forskellige Farveopfattelse fremkalde en Divergens i Resultaterne. Det drejer sig dog kun om ganske smaa Afvigelser, som følgende Eksempler viser:

Undersøger A.				Undersøger B.		
Dimetylamido- azobenzol		Phenolph- talein		1. Omslpkt.	2. Omslpkt.	Phenolph- talein.
1. Omslpkt.	2. Omslpkt.			Dimetylamido- azobenzol		
1) 45	56	64		45	56	63
2) 50	60	68		48	59	66
3) 50	60	70		51	62	70
4) 46	56	64		46	56	65
5) 70	78	86		66	81	87
6) 70	80	86		68	77	85
7) 40	48	54		40	50	54
8) 114	122	126		109	122	126

Ventrikelsekret fra 8 forskellige Personer. Hvert Sekret er titreret af 2 Undersøgere uafhængigt af hinanden.

Titreringen foregaar i en lille Erlenmeierkolbe med hvid Baggrund. Almindeligvis afmaales 5 ccm af den Prove, der skal undersøges, og der tildryppes 4 Draaber af Dimetylamidoazobenzolopløsningen. Dersom der er nævneværdige Mængder fri Syre, vil Vædsken herved straks antage en dyb rød, næsten blaaligrod Farve, der ganske minder om Rødbedesaft. Efter den første Tildrypning af NaOH sker der ingen tydelig Farveforandring, dersom Proven er stærkt sur, først naar Omslagspunktet er ved at blive naaet, sker der en hurtigere Farveforandring i Retning af det laksefarvede. Som Omslagspunkt er valgt det Øjeblik, da ethvert Skær af blaarødt er forsvundet. Dette Punkt kan som Regel bestemmes med 1—2 Draabers Nojagtighed, kun stærk Galdetilblanding gør Bestemmelsen vanskelig. Titreringen fortsætter nu til Gulfarvning, og som Omslagspunkt vælges her det Øjeblik, da Vædsken er citrongul, hvilket kan afgøres med 1 Draabes Nojagtighed, uafhængigt af eventuel Galdetilblanding. Herefter tildryppes 4 Draa-

ber af Phenolphthaleinopløsningen, og Titrationen fortsættes til begyndende Rødfarvning. Titrationen maa foretages ved Dagslys.

Dimetylamidoazobenzolens første Omslagspunkt er saavel ved Indikatorpapir som ved Sammenligning med Stødpudeopløsning af kendt pH bestemt til at ligge mellem pH 2,6 og 2,8, nærmest pH 2,6. Det andet Omslagspunkt, der som nævnt kan bestemmes endnu skarpere under Titrationen, er lidt mere usikkert, hvad den nøjagtige pH angaar og ligger mellem 4,2 og 5,2; det samme gælder Phenolphthaleinets Omslagspunkt, der ligger mellem pH 8 og 10. Det hænger sammen med, at pH skifter meget hurtigt i Omraadet fra pH 4 og opefter paa Grund af manglende Stødpudestoffer i Ventrikelsekretet (se elektro-metrisk Titreringskurve Fig. 1, S. 40).

Titrationresultatet er angivet paa sædvanlig Maade i »kliniske Enheder«, der er defineret som den Mængde $n/10$ normal NaOH, der medgaar til at neutralisere 100 ccm Maveindhold. Det ses imidlertid let, at denne Værdi dækker det nyere Begreb Millinormalitet (m.eq.l.) Ækvivalerer a ccm $n/10$ normal NaOH med 100 ccm Saft, er denne $a/100$ $1/10$ normal = $a/1000$ normal = a millinormal. Maaler man desuden Kloriderne i Millinormalitet, er Beregningen af Neutralklorider (= Totalbasen) særdeles let, simpelthen ved Subtraktion af Aciditeten fra Totalkloridværdien.

En Fordel ved Dimetylamidoazobenzol er, at det er en Tildrypningsindikator og som saadan bekvemmere og mindre tidsrøvende at administrere end Kongopapir, der fordrer en stadig gentaget Væden af Papiret med en Glasstav el. lign.; endnu besværligere er Titration med Günzburgs Reagens. Hertil kommer, at Dimetylamidoazobenzols 2 beskrevne Omslagspunkter ligger nær Omslagspunkterne for henholdsvis Günzburgs Reagens (forsaavidt man for denne kan tale om et Omslagspunkt) og Kongopapir, saaledes at Resultaterne ved Titration med disse 2 Indikatorer omtrentlig lader sig sammenligne med Resultaterne ved Dimetylamidoazobenzol.

Samme Prøve kan titreres successivt med Dimetylamidoazobenzol og Phenolphthalein. Phenolphthaleinopløsningen tilsættes, efter at Dimetylamidoazobenzolen er blevet citrongul.

Navnlig ved mere eller mindre farveløse Opløsninger, som rent Ventrikelsekret eller Blandinger heraf med Vand har Dimetylamidoazobenzol et udmærket Virkeomraade.

Paa alle Prøver er der tillige foretaget Kloridbestemmelse. Hertil er anvendt *Vollhards* Metode, som af *Johannes Clausen*⁶¹ beskrevet, med uvæsentlige Modifikationer.

Til 1 ccm Ventrikelsekret sættes 2 ccm $n/10$ Sølvnitrat og 2 ccm koncentreret Salpetersyre, hvorefter tildryppes 2 Dr. Oktylalkohol og

tilsættes $\frac{1}{2}$ ccm 30 % Brintoverilte. Der koges paa Vandbad 15—30 Min., til Vædsken over Bundfaldet er klar. Efter Afkøling tilsættes $\frac{1}{2}$ ccm mættet Ferriammoniumsulfat, og der titreres med n/10 Ammoniumrhodanid til Omslag til rødbrun Farve, hvorved Overskudet af Sølvnitrat titreres. Kloridmængden beregnes som Milliækvivalenter Cl. pr. l. paa følgende Maade: Er der ved Titringingen brugt a ccm n/10 Ammoniumrhodanid, vil det sige, at $2,00 \div a$ ccm n/10 Sølvnitrat ækvi- valerer med den i 1 ccm Ventrikelsekret indeholdte Kloridmængde. Ventrikelsekretet maa da være $(2,00 \div a)/10$ normal m. H. t. Klorid, d. v. s. indeholder $(2,00 \div a)/10$ Gange 1000 Milliækvivalenter Cl. pr. Liter.

Alle Kloridbestemmelser er udført som Dobbelbestemmelser, for- saavidt der har været tilstrækkeligt Materiale hertil.

Denne Metode tillader Kloridbestemmelser i Ventrikelsekret med tilfredsstillende Nøjagtighed, som efterfølgende Tabel viser. Klorid- indholdet er her bestemt i et Ventrikelsekret, en kendt Opløsning af Natriumklorid samt i Blandinger af disse.

Kontrol af Kloridbestemmelsen.

	ccm n/10 Ammonium- rhodanid.	Middel	m.eq. Cl. pr. l	
			fundet	beregnet
1 ccm Ventr.sekr.	0,67			
1 » »	0,68	0,68	133	
1 » »	0,66			
1 » »	0,69			
1 » n/10 NaCl.	1,03			
1 » »	1,03	1,03	99	100
1 » »	1,03			
1 » »	1,03			
1 » V. S. + $\frac{1}{2}$ ccm n/10 NaCl	0,15			
1 » » »	0,16	0,16	184	183
1 » » »	0,17			
1 » V. S. + 1 ccm n/10 NaCl (3 ccm AgNO ₃)	0,67			
1 » » »	0,67	0,67	234	233
1 » » »	0,67			
1 » » »	0,67			
Blindværdi	2,00			
»	2,02	2,04		
»	2,07			
»	2,05			

De ophentede Prøver er blevet beskrevet med Hensyn til deres Udseende, Klarhed, eventuel Galdetilblanding etc. Slimindholdet er blevet vurderet og betegnet med fra $\div$, (+), +, ell. ++ ell. +++ . Tillige er Prøvernes Volumen blevet maalt.

Det anskueligste Udtryk for Variationen i Ventrikelsekretets Aciditet og Klorid undersøgt ved et Experiment af denne Art, gives i en Kurve (f. Eks. Fig. 6). Aciditeten afbildes i 3 Kurver, een for hvert af de 3 Omslagspunkter. I Tilfælde af lavere Aciditet, naar pH fra Begyndelsen er større end 5, eller ligger mellem 2,6 og 5, vil der kun blive Tale om 1 resp. 2 Kurver.

Der ses i næsten alle Tilfælde en nøje Parallelisme mellem de 3 Kurver. Tillige bemærkes, at Afstanden mellem dem er ret lille. Dette er et Udtryk for, at de titrerede Prøver kun indeholder faa Stødpude-stoffer, som naturligt er, da det drejer sig om rent Ventrikelsekret eller Ventrikelsekret blandet med Vand.

Elektrometriske Kurver.

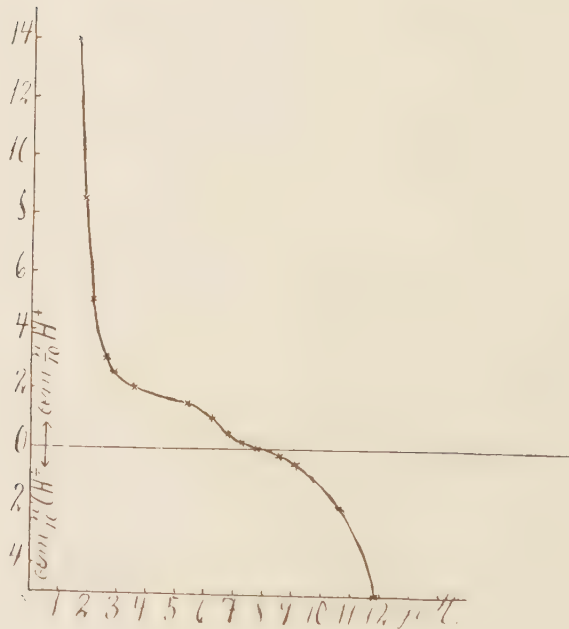
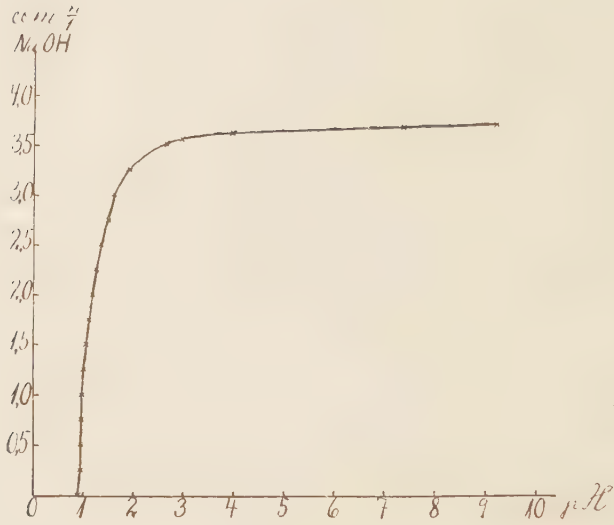
For yderligere at faa et Indtryk af Titreringsforholdene i de Op-løsninger, som man her har med at gøre, gengives her elektrometriske Titreringskurver, dels af et typisk, stærkt surt Mavesekret, dels af en Prøve, som synes at have bestaaet af rent Slim. Den sidstnævnte Prøve stammer fra en Patient med pernicios Anæmi uden mindste HCl-Ud-skillelse, selv efter Histamin, men med en forholdsvis rigelig Mængde homogen, klar Slim.

Kurverne er venligst fremstillet af Lektor *Kilde*, Farmaceutisk Lærestanstalt samt af Dansk Apotekerforenings Kontrollaboratorium gennem Hospitalsapoteker *Jespersen*, Odense.

Af Kurven for den stærkt sure Mavesaftopløsning ses, at den forholder sig ganske som en Saltsyreopløsning af lignende Styrke. Nogen Stødpudevirkning ses ikke. Endvidere ses, at Omslagspunktet for Dimetylamidoazobenzol ved $\text{pH} = 2,6$ ikke er tilfredsstillende, idet man her risikerer Omslag, inden al Saltsyren er titreret. Derimod er Omslagspunktet ved $\text{pH} = 5$ udmærket egnet, idet Forandringen af Brintjonkoncentrationen her er maximal i Forhold til den tilførte Titreringsvædskemængde. Det samme gælder iøvrigt for Phenolphthaleins Omslagspunkt ved $\text{pH} 8-10$.

Kurven for den rene Slim viser et lidt afvigende Forløb, idet den frembyder en Stødpudevirkning fra $\text{pH} 5$ til $\text{pH} 8$. Forbruget af Base fra $\text{pH} 5$ til $\text{pH} 8$ er ca. 15 m.eq. pr. l.

Omslagspunktet ved $\text{pH} 5$ synes saaledes dobbelt velegnet til Titringen, idet man herved dels opnaar, at al Saltsyren er titreret, dels



Elektrometriske Titreringskurver.

Fig. 1. Sur Mavesaft titreret med normal Base.

Fig. 2. Anacid Ventrikelslim (10 ccm Slim til 15 ccm Vand) titreret med $n/10$ Syre og Base.

undgaar man Stødpudevirkningen af eventuel tilstedeværende Slim. I det følgende vil Titreringsværdierne til pH 5 blive regnet for de Værdier, der nøjagtigt udtrykker Aciditeten og derfor bl. a. blive anvendt til Beregning af Neutralkloriderne. Værdierne for de to andre Omslagspunkter er dog stadig blevet anført i Forsøgsprotokollerne, idet bl. a. Titringen med en saa anvendt Indikator som Phenolphthalein letter Sammenligning med andre Materialer.

Man har diskuteret, om Aciditeten bør maales som Titreringsværdi af den tilsatte NaOH, eller ved Brintjonkoncentrationen, eventuelt Exponenten hertil (pH). Der er dog næppe nogen Grund til at fravige den hævdvundne Udtryksform for Titreringsværdien i »kliniske Enheder« = m.eq./l. Som *Katsch*¹⁷⁰ bemærker, benytter selv en moderne Kemiker ikke en Indikatorrække eller et Potentiometer, naar det drejer sig om at afgøre, om en given Saltsyreopløsning er af $\frac{1}{4}$ eller $\frac{1}{2}$ % Styrke.

*Kalk og Kugelman*¹⁶⁵ viser, at en Kurve over Brintjonkoncentrationen falder godt sammen med en Titreringskurve med Dimetyl-amidoazobenzol som Indikator.

Det logaritmiske Udtryk pH egner sig derimod mindre godt til at give et anskueligt Billede af Aciditetsvariationerne. En n/10 Saltsyreopløsning har et Titringstal paa 100 og pH 1. En hundrede Gange tyndere Opløsning, n/1000, vil have et Titringstal paa 1, medens pH stiger til 3. Det er klart, at Titringstallene her giver det tydeligste Billede af Aciditetsforandringen, selv om de to Udtryk reelt indebærer det samme.

I det følgende betegnes Titreringsværdierne til Dimetyl-amidoazobenzols Omslagspunkter ved pH 2,6 og 5 henholdsvis D_1 og D_2 og til Phenolphthaleins Omslagspunkt Ph.

Maaling af Pepsinsekretionen.

For at faa den fyldigst mulige Opfattelse af Ventrikelsekretionen var det ønskeligt ogsaa at undersøge Pepsinets Forhold, trods de med Valg af Metode forbundne Vanskeligheder. Langt de fleste Undersøgelser i tidligere Tid er udført med *Metts* Metode, der bl. a. anbefaledes stærkt af *Pavlov*²⁶¹ (loc. cit. p. 33). Metoden er grov, men enkel og let at udføre. At man ikke har følt sig tilfredsstillet af den, viser de mange andre Fremgangsmaader, der er indført til Pepsinbestemmelse (*Liebmann*, cit. efter *Schroeder*,³⁰² *Fuld-Ege*,⁸³ *Menck-Thygesen*,²³⁰ *Bent Andersen*,⁹ *Gilman* og *Cowgill*¹¹⁷).

En Gennemgang af Litteraturen giver ikke afgørende Holdepunkt for, hvilken Metode der er nøjagtigst og sikrest. Hver Metode har sine

Tilhængere og Kritikere. I dette Tilfælde drejede det sig om at faa en Metode, der er let anvendelig til Seriebestemmelse og ikke altfor kompliceret og tidsrøvende, idet Pepsinbestemmelsen ikke er Hovedformaalet med Undersøgelsen, mens det paa den anden Side dog var ønskeligt at kontrollere Pepsinsekretionens Forløb.

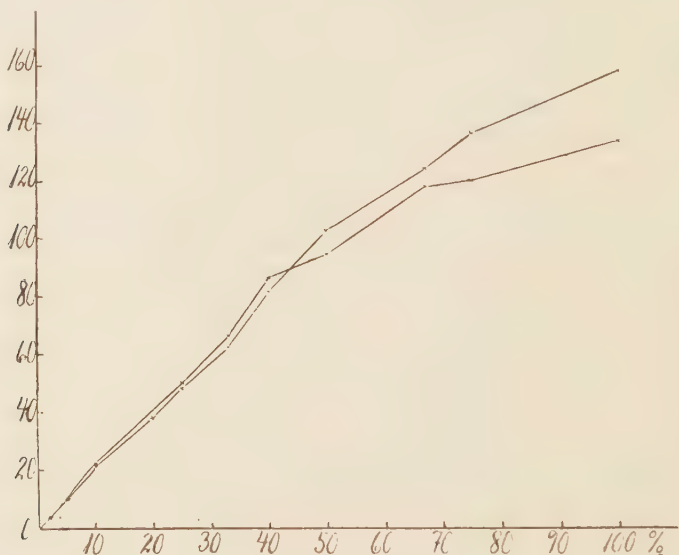


Fig. 3.

Abscisse: Procentvis Koncentration af Ventrikelsekret.
 Ordinaten: Kvadratet paa den fordojede Æggehvidesøjle.

Af denne Grund besluttedes det at anvende *Metts* Metode, der er udført som beskrevet i »Klinisk Laboratorieteknik«.

2 eller flere Stykker Æggehviderør afskæres med Glasfil i en Længde paa ca. 25 mm og anbringes i en vidhalset Flaske eller et Glas (f. Eks. Cylinderglas som de, der anvendes ved Blodsukkerbestemmelse). Der tilsættes 1 ccm Ventrikelsekret og 15 ccm 1:33 normal Saltsyre, hvorefter Glassene tilproppes og henstilles i Termostat ved 37° i 24 Timer. Herefter maales den fordojede Æggehvidesøjle i mm, og Resultatet fra begge Sider af Røret adderes. Der er altid anbragt mindst 2 Stykker Rør i hver Prove, hvorved i næsten alle Tilfælde fandtes overordentlig god Ensartethed, hvad de fordojede Stykkers Længde angaar. Der tages Middeltal af de til hver Prove anvendte Rør. Er der f. Eks. anvendt 2 Rør og er Aflæsningen paa det ene 4 og 4,5 (Sum 8,5 mm) og paa det andet 4,5 og 4,5 mm (Sum 9 mm), tages Middeltallet heraf, 8,75 mm. Resultatet opføres som 9 mm, da der kun aflæses med 0,5 mm Nøjagtighed.

I Sammenligningskurverne beregnes Pepsinmængden som Proportional med Kvadratet paa den fordøjede Æggehvidesøjle (*Schütz' Lov* se *Pavlov*²⁶¹ (p. 33) og *Ege*⁸⁴ (p. 335).

Æggehviderørene er fremstillet af Bie og Berntsen efter *Johanne Christiansens* Metode.

Fra flere Sider hævdes det, at *Metts* Metode er for usikker og derfor uanvendelig ogsaa til sammenlignende Bestemmelser (*Ihre*¹⁵¹). Det var derfor nødvendigt at undersøge Metodens Nøjagtighed.

Vigtigt er det at bemærke, at det er Kvadratet paa den fordøjede Æggehvidesøjle, der skal være proportional med Pepsinkoncentrationen. Følgende 2 Forsøg er foretaget for at kontrollere dette Forhold.

Af Ventrikelsekret fra 2 forskellige Personer fremstilledes forskellige Koncentrationer ved Fortynding med destilleret Vand. I hver af disse Koncentrationer bestemtes paa sædvanlig Maade den fordøjede

Den fordøjende Evne af Ventrikelsekret i forskellige Fortyndinger.

FORSØG 1

Ventrikelsekret med Aciditet D/Ph. 90/100/106.

Fortynding	Aflæst mm					Middel mm	Kvadrat
10 %	4,5	4,5	4,5	5,5	4,0	4,6	21
20 »	6,5	7,0	6,0	5,5	6,0	6,2	38
25 »	7,0	6,5	7,0	7,0	7,0	6,9	48
33 »	8,0	8,0	8,0	7,5	8,0	7,9	62
40 »	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	81
50 »	10,5	10,5	10,0	10,0	10,5	10,2	102
67 »	11,0	11,0	11,0	11,0	11,5	11,1	123
75 »	12,0	11,5	12,0	11,0	11,5	11,6	135
100 »	13,0	13,0	11,0	12,5	13,0	12,5	156

FORSØG 2

Ventrikelsekret med Aciditet D/Ph. 121/130/135.

2 %	2,0	2,0	2,0	2,5	2,0	2,1	4
5 »	3,5	3,0	3,0	3,0	3,0	3,1	10
10 »	5,0	4,5	4,5	5,0	4,5	4,7	22
25 »	7,0	7,0	7,5	7,5		7,1	50
33 »	8,5	8,0	8,0	8,0	8,0	8,1	66
40 »	9,5	9,0	9,5	9,0	9,5	9,3	86
50 »	10,0	10,0	10,0	9,0	9,5	9,7	94
67 »	11,0	11,0	10,5	10,5	11,0	10,8	117
75 »	10,5	12,0	10,5	10,5	11,0	10,9	119
100 »	11,0	12,0	12,5	11,0	11,0	11,5	132

Længde Æggehviderør paa 24 Timer, idet der brugtes 5 Stykker Rør til hver Prøve.

Aflæsningerne er opført i en Tabel. Denne giver for det første et Indtryk af den Spredning, Maalingerne er behæftet med. Det fremgaar, at Enkeltaflæsninger, som afviger 1- 1,5 mm fra hinanden, ikke kan betragtes som hidrørende fra Koncentrationer, der er sikkert forskellige. Større Afvigelser synes derimod at være reelle.

Opføres de fundne Resultater i en Kurve, saaledes at den procent-vise Koncentration af Ventrikelsekretet afsættes som Abcisse og Kvadratet paa den gennemsnitlige fordøjede Æggehvidesøjle som Ordinat, faas Kurver som vist Fig. 3. Det er tydeligt, at stigende Koncentration af Ventrikelsekret giver stigende Værdier for fordøjet Æggehvidesøjle. Paa sit første Stykke forløber Kurven endog meget nær ved en ret Linie, saaledes at man kan tale om direkte Proportionalitet mellem Pepsinkoncentrationen og Kvadratet paa den fordøjede Æggehvidesøjle. Selv om dette ikke helt er Tilfældet ved de højere Koncentrationer, viser disse Kurver dog tydeligt, at de to Faktorer følges ad, og at man ved Hjælp af *Metts* Metode kan skaffe sig et godt Indtryk af det indbyrdes Forhold mellem Pepsinkoncentrationerne i en Række Prøver af Ventrikelsekret.

KAPITEL 4

FORSØGSMATERIALER OG NORMALVÆRDIER

Det ideelle ved Undersøgelser over forskellige Faktorerers Indflydelse paa Ventrikelsekretionen vilde være en større Forsøgsrække paa sunde, oppegaaende Personer med et sikkert normalt Fordøjelsessystem. Det støder imidlertid paa store praktiske Vanskeligheder at skaffe et saadant Materiale, i Litteraturen findes kun sjældent, om nogensinde, offentliggjort Materialer, der er indvundet med fraktioneret Teknik paa et større Antal sunde Personer.

Paa den anden Side kan naturligvis ogsaa Virkningen paa patologiske Ventrikler være af Interesse.

Den Fremgangsmaade, jeg har valgt, har været at sammenstille et blandet Materiale paa en medicinsk Afdeling. Ialt er undersøgt 87 Personer med tilsammen 245 fraktionerede Ophentninger.

For det første indbefattes heri en Gruppe Patienter, der maa betragtes som mavesunde, d. v. s. Patienter uden anamnestisk Dyspepsi, uden nogen Lidelse, der er Grund til at antage, indvirker paa Ventrikulens Forhold (Ulcus cruris, pes planus, overstaaet Gonorrhoe), og iøvrigt uden at almindelig klinisk og laboratoriemæssig Undersøgelse har givet nogen Anledning til at formode Ventrikellidelse.

Dernæst en Gruppe, hvor der i Anamnesen findes Symptomer, der kan tydes som dyspeptiske, men hvor Symptomerne har været lette, i Reglen hurtigt svindende efter Indlæggelsen, og hvor den kliniske, laboratoriemæssige og røntgenologiske Undersøgelse ikke har givet Anledning til at diagnosticere en Ventrikellidelse. Det har f. Eks. drejet sig om Patienter med Obstipation, Neurasteni, lettere Colitis, Myalgia abdominis etc. Denne Gruppe, der er den største i Materialet, kan i Virkeligheden ogsaa betragtes som for Størstedelen bestaaende af ventrikelsunde Individuer, og der er da heller ikke fundet nogen Forskel paa denne Gruppe og Gruppe 1 med Hensyn til Reaktionen ved de benyttede Undersøgelser. Der er tillige lagt Vægt paa, at de paagældende har været i god Almentilstand og ikke har frembudt nogen Li-

delse, der uden egentlig at være lokaliseret til Ventriklen, har kunnet tænkes at indvirke paa denne, f. Eks. gennem en Intoxikation. De to nævnte Grupper omfatter henholdsvis 8 og 25 Personer.

Endvidere findes i Materialet 9 Patienter med Gastritis, dels uden, dels med røntgenologiske Forandringer, 22 med Ulcus duodeni eller ventriculi, 5 Patienter med Observation for juxta-pylorisk Ulcus, 9 Patienter med forskellige Sygdomme og absolut Achyli. 2 med begyndende Cancer ventriculi og 7 Patienter lidende af Diabetes mellitus.

Hos de Patienter, der har frembudt dyspeptiske Symptomer, er der foruden anamnestisk og klinisk Undersøgelse foretaget Ewalds Prøve-maaltid, Kemps Retentionsprøve-maaltid, Undersøgelse af Fæces for Blod, Slim og Katalaseaktivitet samt Røntgenundersøgelse af Ventrikel og Duodenum.

Resultatet af disse Undersøgelser er anført i Forsøgsprotokollen.

Desuden indgaar i Materialet Forsøg med dobbelt Ewalds Prøve-maaltid, taget paa 216 Patienter uden særlig Udvælgelse i den Hensigt at belyse Glucose og andre Sukkerarters Virkning paa Ventrikelsekretionen, og endelig 100 Diabetikere, ligeledes undersøgt med Ewalds Prøve-maaltid.

Medens man for de fleste fysiologiske Storrelser regner med en mere eller mindre konstant Normalværdi, savner man Normalværdier af den Art, naar det gælder Ventrikelsekretionsundersøgelser. Dette kan synes mærkeligt i Betragtning af, at der inden for Medicinen er blevet arbejdet med den Slags Undersøgelser i de sidste 70 Aar. Grunden hertil er først og fremmest, at der findes en stor Spredning inden for Resultater, som dog maa betegnes som normale.

Faber⁸⁹ angiver for det almindelige Prøve-maaltid følgende Værdi: Mængde 60—140 ccm med Gennemsnit omkr. 100, og Kongotal paa 30—60 samt Phenolphthaleintal paa 50—80. *Vanzant, Alvarez, Eustermann, Dunn og Berkson*³⁴¹ har statistisk belyst Forholdene efter et Maaltid af Ewald-Typen (8 »arrowroot cookies« og 400 ccm Vand) hos 3746 Personer, hos hvem intet abnormt kunde paavises ved Fordøjelseskanalen. De fandt, at Syreværdierne stiger fra Barndommen til det 20. Aar, hvor Voksenværdierne naas. Disse er højere hos Mænd end hos Kvinder indtil Alderdommen, hvor de er ens. Den frie Aciditet ligger hos Mænd mellem 45 og 50 m.eq./l. fra 20—40 Aars Alderen, hvorefter den falder til 30—35 m.eq./l. i højere Alder. Hos Kvinder ligger fri HCl. ved 35 gennem hele Livet, kun med et ringe Fald efter 60 Aars Alderen. Totalaciditeten er for Mænd ved 20 Aars Alderen 66, i 60 Aars Alderen 56. Hos Kvinder er Totalaciditeten uforandret 51. Prøve-maaltidets Mængde aftager hos Mænd fra 20—79 Aar fra 118—91 ccm, hos Kvinder i samme Aldersklasse fra 101—79 ccm. Hyp-

pigheden af Anaciditet var i Gennemsnit 10,8 % hos Mænd og 13,8 % hos Kvinder, men betydeligt stigende med Alderen og ved 60 Aars Alderen fandtes Achlorhydri hos $\frac{1}{4}$ af de undersøgte. Alle de nævnte Tal er gennemsnitlige.

Selv har jeg som Gennemsnitsværdier for 216 Ewalds Prøvemaaltider hos Personer, som formaaede at udskille Syre, fundet følgende: Mængde 97 ccm, Kongo 40, Phenolphthalein 70. Disse Prøve-Maaltider er benyttet som Kontrolmateriale og er ikke tænkt som Normalmateriale i streng Forstand, de er taget fortløbende blandt Afdelingens Patienter gennem en Periode uden andet Kriterium, end at de paagældende formaaede at udskille Syre og indeholder derfor væsentlig patologiske Tilfælde, omend langt fra alle er ventrikelpatologiske, ligesom der ikke er korrigeret for Alderen. Alligevel ses det, at Gennemsnittet falder inden for de af *Faber*⁸⁹ angivne normale Grænser og ogsaa frembyder god Overensstemmelse med de amerikanske Forfatteres Tal, idet dog disses Totalaciditetsværdier ligger noget lavere, navnlig for Kvinders Vedkommende. Forskellen skyldes maaske, at de benyttede Prøvemaaltider er lidt forskellige; iøvrigt angiver *Vanzant et al.*³⁴¹ ikke, med hvilken Indikator Totalaciditeten er bestemt. Ogsaa heri kan der være en Aarsag til Afvigelsen, idet Phenolphthalein giver for høje Værdier paa Grund af sit Omslag ved pH 8—10, d. v. s. paa den alkaliske Side af Neutralpunktet. Jeg har fundet, at naar der er Tale om en større Mængde Maaltider, viser der sig en udtalt Konstans af Middelværdierne omkring de ovenfor givne Tal. En nøjere Redegørelse for disse Prøvemaaltider findes Side 162.

Hvad angaar det fastende Sekret vundet enten ved enkelt Ophentning eller ved fraktioneret, kontinuert Ophentning, er det ogsaa her vanskeligt at angive egentlige Normalværdier, hentet fra Litteraturen. Der maa her blandt andet henvises til de Side 13 givne Tal.

Det i dette Arbejde samlede Materiale tillader imidlertid at danne sig et Begreb om de almindeligst forekommende Værdier for Aciditet i det fastende Sekret. Da der i Danmark kun er foretaget faa Opgørelser af denne Art, kan det have en vis Interesse at behandle dette nærmere.

Af 231 Undersøgelser af fastende Sekret ved enkelt Ophentning om Morgenen hos 87 Personer fandtes følgende Gennemsnitsværdier: Mængde 33 ccm, Dimetylamidoazobenzol (2. Omslagspunkt) 25, Phenolphthalein 36 og Klorid 94 m.eq./l.

Man kan inddele dette Materiale i naturlige Grupper.

1) Anacidt Sekret fra Personer, paa hvem det overhovedet ikke ved nogen Procedure lykkedes at frembringe Syre.

2) Anacidt Sekret fra Personer, som ved en eller anden Paavirkning kunde secernere Syre.

3) Surt Fastesekret.

Gennemsnitsværdierne blev følgende:

Gruppe 1: Mængde 10 ccm	D ₂ .	0	Ph.	6	Cl.	57	(20 Tilf.)
» 2: » 23 »	»	0	»	8	»	72	(50 »)
» 3: » 39 »	»	49	»	39	»	101	(161 »)

Det ses heraf, at ved stigende Aciditet findes stigende Kloridtal og ligeledes et stigende Volumen af det fastende Sekret. Interessant er det, at Tallene for det fastende Sekrets Mængde falder ganske nøje sammen med *Faber, Holst og Norgaards*⁹¹ Tal, idet deres Mellemgruppe sandsynligvis for en stor Del falder sammen med Gruppe 2 i mit Materiale. Derimod ligger Tallene lidt lavere end *Rehfuss og Hawks*²⁷⁹ samt *Bennett og Ryles*²⁹ Angivelser. Deres Fund svarer til Gruppe 3 i mit Materiale. Forskellen kan muligvis bero paa, at deres Undersøgelser omfatter sunde Personer, medens der i *Faber, Holst og Norgaards*⁹¹ og mit Materiale indgaar patologiske Tilfælde. Det maa dog betones, at der ikke i mit Materiale er nogen Overvægt af Tilfælde med Anaciditet, tværtimod maa en Achyli procent paa ca. 10 betegnes som normal i et større Materiale (her 20 af 231 Tilfælde).

Fordelingen inden for Materialet ses iøvrigt af Skemaet.

Mængde (ccm)

	0—9	10—19	20—29	30—39	40—49	50—59	60—69	70—79	80—89	90—99	100 og der- over	
Grp. 1	12	5	3									20
» 2	17	12	6	2	4	6	2		1			50
» 3	8	40	29	20	24	10	12	4	6	1	7	161
Ialt:	37	57	38	22	28	16	14	4	7	1	7	231

Aciditet (Dimeth.am.azobenz., 2. Omslagspunkt)

	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99
Grp. 1	20									
» 2	50									
» 3	12	24	27	22	20	25	15	11	4	1

Klorider:

	Under 40	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99	100-109	110-119	120-129	130-139
Grp. 1	1	7	3	6	1		1				
» 2	3	6	3	9	10	7	7	4			
» 3		1	2	3	14	14	34	48	29	14	2

Det ses, at Fordelingen af Mængderne er noget skæv med hyppigere Forekomst af Mængder lidt under Middelværdierne, ogsaa i Gruppe 3.

Hvad Aciditeten angaar bestaar Gruppe 1 og 2 ifølge Inddelingen kun af Prøver med Anaciditet. I Gruppe 3 ses en ret jævn Fordeling af Aciditeterne omkring Middelværdierne.

Ogsaa Kloriderne ses, navnlig i Gruppe 3, at være jævnt fordelt omkring Middelværdierne.

For yderligere at klargøre den indbyrdes Sammenhæng mellem de forskellige Faktorer i Ventrikelsekretionen er der foretaget en Gruppering af Resultaterne paa følgende Maade: De forskellige Enkeltresultater er efter deres Aciditet inddelt i Grupper, nemlig med Aciditet paa 0, 1—9, 10—19, 20—29, o. s. v. For hver Gruppe er beregnet Middeltallet af Sekretmængde, Klorid og Pepsin samt af Aciditet; dette sidste Resultat maa ifølge Udvælgelsen, komme til at ligge omkring henholdsvis 0, 4—5, 14—15 etc. forudsat en jævn Fordeling. Endelig er for hver Gruppe beregnet Neutralklorider ved Subtraktion af Aciditetsværdien (D_2) fra Totalkloridværdien (Side 37).

For de 20 Prøver fra Patienter med absolut Achyli var Gennemsnitsværdierne følgende:

Antal	Mængde	Aciditet	Pepsin	Klorider	Neutralklorider
20	10	0	1	57	57

Resultaterne fra de Personer, der kunde udskille Syre, ses paa omstaaende Tabel.

Aciditet	0	1—9	10—19	20—29	30—39	40—49	50—59	60—69	70—79	80—89	90—99
Antal	50	12	24	27	22	20	25	15	11	4	1
Mængde	23	17	33	32	33	43	45	44	69	46	44
Aciditet	0	5	14	24	34	44	54	64	72	84	94
Cl.	72	77	90	95	98	98	108	113	117	122	130
Neutr. Cl.	72	72	76	71	64	54	54	49	45	38	36
Pepsin	26	111	122	136	115	127	139	144	141	217	144

Sekretmængden er maalt i ccm, Aciditet samt Totalklorid i m.eq. pr.l. og Pepsinet ved Kvadratet paa den fordøjede Æggehvidesøjle i mm.

De fundne Tal viser karakteristiske Forhold. For det første findes en Sammenhæng mellem Aciditet og Totalklorid, idet disse er direkte proportionale, stigende Aciditet ledsages af stigende Totalklorid.

Sekretmængden er lavest ved lav Aciditet, men viser iøvrigt ingen tydelig Proportionalitet med Totalklorid og Aciditetsværdierne. Pepsinmængden er stigende ved stigende Aciditet uden dog at vise nogen

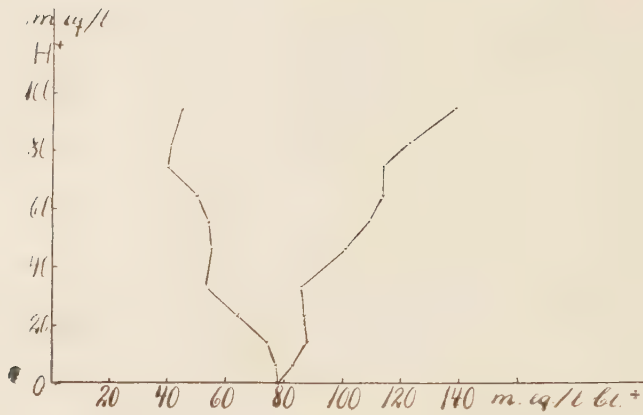


Fig. 4.

Sammenhæng mellem Aciditet og Klorid i fastende Sekret.

Abscisse: Klorid. Ordinát: Aciditet.

Til højre: Totalklorid. Til venstre: Neutralklorid.

Talværdier S. 144.

jævn Kurve. I mange Tilfælde kan observeres Pepsinvirkning i Sekret uden Syre, medens jeg derimod aldrig har fundet surt Sekret uden Pepsinvirkning. I Sekret fra Patienter, der overhovedet er uden Evne til Syredannelse, kan ogsaa findes Pepsinvirkning: det drejer sig dog som Regel kun om ganske smaa Mængder (1—2 mm).

Det ses, at Pepsinmængden stiger forholdsvis stærkest sammen med Aciditeten, naar denne er lav. Dette minder om *Fowler, Rehjuss*

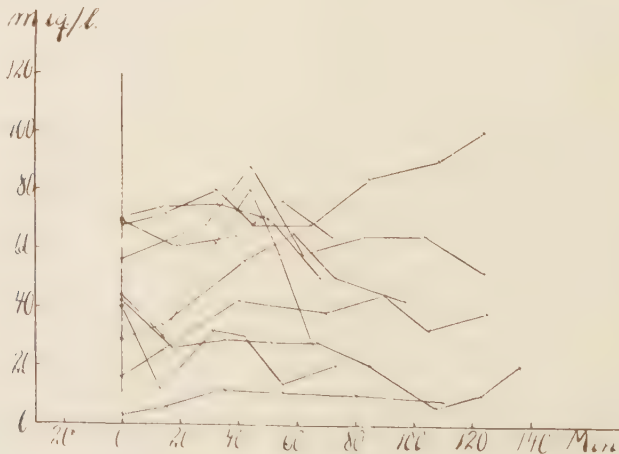


Fig. 5.

Fraktioneret Ophentning af fastende Sekret.

Abscisse: Tid. Ordinát: Aciditet (Phenolphthalein).

og Hawks¹⁰⁴ Fund, at Pepsin og Totalaciditeten i det fastende Sekret varierer ens ved lave Aciditeter, men ikke ved høje.

Forholdet mellem Pepsin og Aciditet diskuteres iøvrigt nærmere paa S.

Endvidere er særskilt beregnet Resultaterne fra 48 Sekretprøver fra 19 Patienter med juxta-pylorisk Ulcus; Gennemsnitsværdierne blev: Mængde 46 ccm, Aciditet 36, Totalklorid 98. Fordelingen ses af følgende Skema:

Aciditet (Dimeth.am.azobenz., 2. Omslagspunkt).

0	1-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	ialt
12	1	3	4	3	6	9	3	6	1	48

Klorider:

Under 40	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99	100-109	110-119	120-129	ialt
1	1	1	3	2	4	10	10	10	6	48

Forholdene ved fraktioneret Ophentning af Ventrikelsekret skal dernæst omtales. Ved fraktioneret forstaas i denne Forbindelse Ophentning med 15—20 Min. Mellemrum, efter at det ved Forsøgets Begyndelse tilstedeværende Sekret er fjernet. Der er som Regel ingen karakteristiske Forandringer af de senere Prøver i Forhold til første Ophentning. Sekretionshastigheden ses af Tabellen (1), beregnet for fraktioneret Ophentning af fastende Sekret hos 17 forskellige Personer. I de første 30 Min. ophentedes gennemsnitlig 38 ccm, i de næste 30 Min. gennemsnitlig 29 ccm. I den 3. og 4. Halvtime ophentedes gennemsnitlig 20 og 27 ccm (beregnet af henholdsvis 11 og 7 Iagttagelser). Der er som venteligt stor Spredning af Resultaterne; det ses, at man kan regne med, at der ikke finder nogen Forøgelse af Sekretmængden Sted i Løbet af den Tid, Sonderingen varer.

Tegnes Aciditetskurver, viser det sig, at deres Forløb er noget vekslende, men at der ikke indtræder nogen Aciditetsstigning i Løbet af Experimentet (Fig. 5).

Heraf fremgaar, at Sondering i sig selv ikke frembringer Stimulering af Sekretionen.

En Gruppering af 172 Enkeltresultater fra Forsøg med fraktioneret Ophentning af Fastesekret viser følgende Fordeling:

Aciditet.

0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99	ialt
45	17	23	26	9	18	19	8	6	1	172

Klorider.

40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99	100-109	110-119	120-129	130-139	ialt
1	9	12	22	29	22	35	29	10	3	172

Af de her meddelte Resultater ses, at Variationen af Aciditet og Kloridindhold i de ophentede Prøver er ens, hvad enten det gælder Enkeltophentninger af det fastende Sekret eller fraktioneret Ophentning af dette. Ca. $\frac{2}{3}$ af Kloridværdierne ligger mellem 90 og 120, hvorimod Aciditetsvariationskurven er fladere, saaledes at ca. $\frac{2}{3}$ af Værdierne ligger mellem 10 og 70. Denne Forskel var iøvrigt at vente efter Forløbet af den Kurve, der udtrykker Sammenhængen mellem Aciditet og Klorid.

TABEL 1.
Sekretmængden ved Ophentning af fastende Sekret.

Nr.	0—30 Min.	30—60 Min.	60—90 Min.	90—120 Min.
1	42	50	27	66
8	25	20	24	21
11	19	12		
13	39	31		
20	116	87		
21	38	22	21	
27	21	18	20	36
52	53	14	36	20
93	22	18	12	
96	27	11		
71	52	76	21	25
75	22	26	20	12
144	77	31		
4	17	18	7	6
78	37	17	20	
88	24	12	9	
91	14	22		
Middel	$38 \pm 6,3$	$29 \pm 5,4$	20	27

Vand som Stimulans for Ventrikelsekretionen.

Det er ofte omtalt i Litteraturen, at Vand formaar at bevirke Sekretion af Mavesaft. Saaledes fandt *Pavlov*²⁶¹ (p. 122 -124) hos Hunde, at 400—500 ccm Vand fremkalder Ventrikelsekretion, ogsaa naar begge nn. vagi er overskaaret. Mindre Vandmængder virker inkonstant.

Vands Evne til at stimulere Ventrikelsekretionen er senere bekræftet af *Sokolow*²¹⁵, *Lönquist*²¹⁶, *Foster og Lambert*¹⁰³, *Bergeim, Reh-*

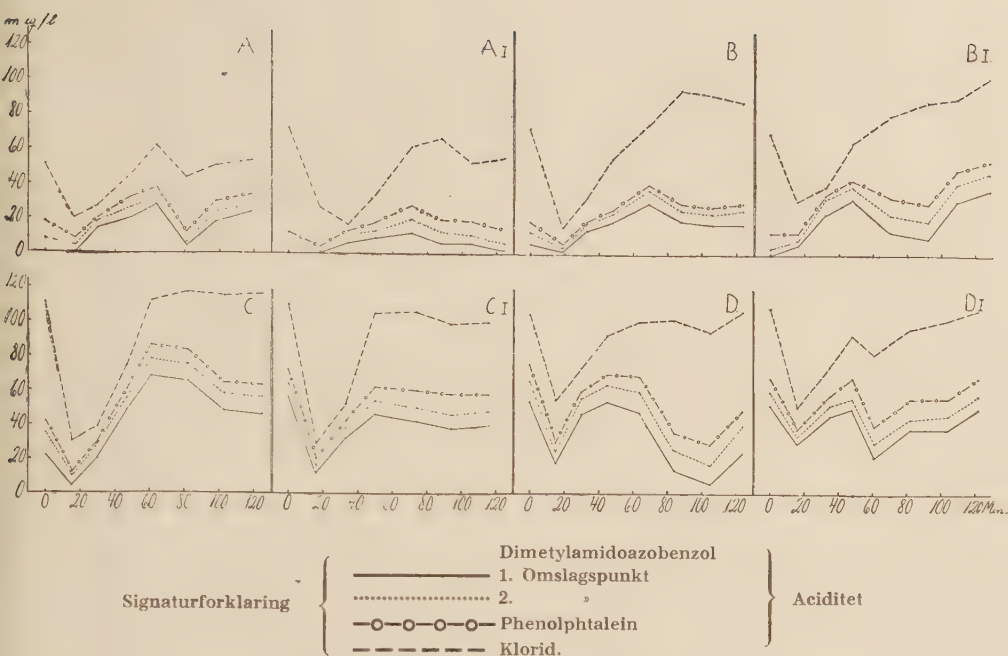


Fig. 6.

Forsøgsperson LXXVIII: A og AI Vandprøvemaaletid. B og BI Alkoholprøvem.
 » LXXX : C og CI » D og DI »

fuss og Hawk,³¹ Carlson, Orr og Brinkman⁵³ samt Ivy.¹⁵² Ifølge Sawitsch og Zelony²⁹⁷ udløses Virkningen fra Pylorus.

Moffatt, Mitchell og Powell²³⁸ finder hos Mennesker den af Vand fremkaldte Sekretionsforøgelse inkonstant og fraraader Brugen af Vand som fraktioneret Prøvemaaletid.

Derimod anbefaler Vandrofy³³⁹ og Nakao²⁴⁸ Vandprøvemaaletid til klinisk Brug.

Garbat¹⁰⁹ har offentliggjort en bemærkelsesværdig Forsøgsrække med Sammenligning mellem Maaltider bestaaende af

1) Ewalds Prøvemaaletid. 2) 400 ccm alm. Ledningsvand. 3) 300 ccm 5 % Alkoholprøvemaaletid. 4) 400 ccm Vand med 0,2 gr. Coffein. Prøvemaaletiderne farvedes med 3 Draaber 2 % Metylenblaat. Der foretoges fraktioneret Ophentning hvert 15. Min. og undersøgte 40 Individer med alle 4 Maaltider. I 65 % af Tilfældene fandtes næsten identiske Værdier med de 4 Maaltider, navnlig ved høje Aciditeter. Iøvrigt kunde ethvert af de 4 Maaltider give den højeste Aciditet, Alkoholprøvemaaletid maaske lidt hyppigere end de andre.

Mine egne Forsøg viste hurtigt, at der oftest ikke var nogen nævneværdig Forskel paa Aciditetskurven efter Alkoholprøvemaaletid og rent

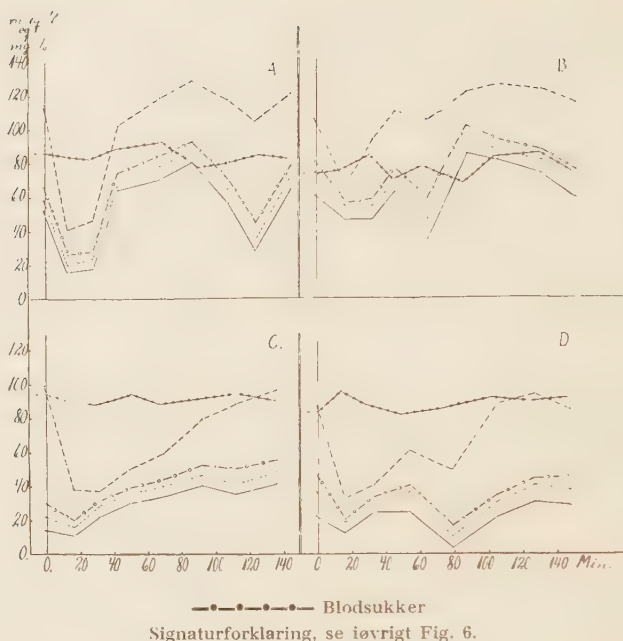


Fig. 7.

Dobbeltforsøg med fraktioneret Vandprøvemaaletid hos 2 Personer.

Forsøgsperson LXXV : A og B.

» LXXVII: C og D.

Vand. Fig. 6 fremstiller Kurver for 2 Patienter, der hver har faaet 2 Gange 400 ccm destilleret Vand og 2 Gange 300 ccm 5 % Alkoholopløsning i Vand. Kurverne viste sig næsten identiske og demonstrerer ligeledes, at der hos det enkelte Individ viser sig nogenlunde Konstans fra den ene Gang til den anden med samme Art Prøvemaaletid.

Kurverne paa Fig. 7 gengiver Dobbeltforsøg med fraktioneret Vandprøvemaaletid hos 2 Personer.

I Tabellen er gengivet sammenhørende Aciditetsværdier for Ewalds Prøvemaaletid og for højest opnaaede Aciditet efter Vandprøvemaaletid hos samme Person, hos ialt 21 Personer. Om disse Værdier er at bemærke, at Phenolphthaleinværdierne er direkte sammenlignelige, og at andet Omslagspunkt for Dimetylamidoazobenzol nogenlunde svarer til Kongotallet ved Ewald. Det maa imidlertid erindres, at Vandprøvemaaletidet praktisk talt ikke indeholder Stodpudesubstanser i Modsætning til Ewalds Prøvemaaletid, saaledes at ved dette sidste er Afstanden mellem Kongo og Phenolphthaleintallene betydelig større end Afstanden mellem Indikatoromslagene ved Vandprøvemaaletidet. Det ses af Tabellen, at Totalaciditeten som Regel ligger noget højere ved Ewalds

TABEL 2.

Sammenligning mellem Ewalds Prøvemaaltid og Vandprøvemaaltid.

Nr.	Ewald Kongo	1 T. Ph.	Vandprøvemaaltid			
			maximal Aciditet Dimeth.am.azobenz.		Ph.	efter Min.
			1. Omslp.	2. Omslp.		
169	80	105	108	114	118	136
172	50	63	14	18	22	41
174	55	90	44	48	54	60
176	35	60	16	22	28	52
179	50	69	50	54	56	43
182	40	75	36	42	48	45
185	66	96	34	40	48	77
188	70	82	33	38	46	71
191	60	76	80	86	92	87
197	50	76	82	90	94	62
202	50	73	40	46	52	92
208	52	70	28	32	38	64
214	30	60	44	50	58	123
217	51	68	68	78	86	61
223	70	90	58	66	72	48
224	46	63	54	62	66	50
231	38	76	46	54	62	65
232	60	100	34	41	45	46
237	55	85	44	56	62	54
238	68	90	28	52	60	52
242	36	67	40	46	52	26
Middel	53	78		54	60	65

Prøvemaaltid, men at det modsatte ogsaa kan være Tilfældet. Gennemsnitlig naar Vandprøvemaaltidet højeste Aciditet ca. 1 Time efter Indtagelsen af Maaltidet.

Resultatet af Litteraturstudier og egne Forsøg er da, at Vandprøve-
maaltidet i Form af 400—500 ccm Vand repræsenterer en moderat
Stimulation af Aciditeten, lidt mindre end Ewalds Prøvemaaltid, men
næppe væsentlig ringere end Alkoholprøvemaaltidet. Det er saaledes
velegnet til at demonstrere saavel en Forøgelse som en Hæmning af
Aciditeten; man indfører ikke Stoffer, der er fremmede for Organis-
men, og Forholdene ved Titrationen er saa simple som vel muligt.
Af disse Grunde har jeg valgt at udføre en stor Del af Forsøgene med
Vandprøvemaaltid.

Grunden til Vands stimulerende Evne ligger ikke klart. *Pavlov*
mente, at den kun fremkommer ved en lang Tid varende og udbredt
Kontakt med Ventrikelslimhinden. *Carlson, Orr og Brinkman*⁵³ tæn-
ker sig, at Sekretagoga fra Ventriklen vaskes ud i Duodenum og der

resorberes og paa den Maade virker via Blodet. *Ivy*¹⁵² slutter sig til denne Opfattelse. *Meunier*²³³ tænker sig, at Vand fremkalder Ventrikelsekretion ved sin osmotiske Virkning.

Den tidligere nævnte Spredning af Normalværdierne for Ventrikelsekretets Aciditet frembyder en betydelig Vanskelighed ved Forsøg, der drejer sig om at paavise en Stimulation eller Hæmning af Aciditeten. Man kan ikke som ved saa mange andre fysiologiske Størrelser gøre et Forsøg eller maale en Værdi og konstatere en vis Afvigelse fra det normale. Den eneste i sig selv sikre sekretoriske Afvigelse fra det normale er Anaciditeten.

Man maa derfor enten paa samme Person foretage flere Forsøg og se, om en bestemt Paavirkning regelmæssigt fremkalder samme Effekt, eller man maa hos en Gruppe Personer beregne de Middelværdier, der opnaas ved en bestemt Procedure, og sammenligne disse Værdier med Middeltallet, der faas ved ændrede Forsøgsbetingelser hos samme eller en paa lignende Maade sammensat Gruppe Personer.

Begge Fremgangsmaader er taget i Brug i dette Arbejde.

KAPITEL 5

TIDLIGERE UNDERSØGELSER OVER INSULINS INDVIRK- NING PAA VENTRIKLENS SEKRETION OG MOTORIK

At Insulin har en tydelig Virkning paa Ventrikelfunktionen er en iagttagelse, der skriver sig allerede fra Tiden kort efter Hormonets Opdagelse. To Forhold har især henledt Opmærksomheden paa Ventriklens Forhold: Den udprægede Sultfølelse under den akute Insulinpaavirkning og den forbedrede Appetit samt Vægtstigning, som ofte fremkommer efter en i nogen Tid gennemført Insulinkur.

Den første Meddelelse om Insulins Virkning paa Ventrikelsekretionen stammer fra *Collazo og Dobreff*,^{62, 63} der ved Forsøg paa Hunde dels med »lille Mave« a. m. Pavlov, dels med Ventrikelfistel, fandt en Sekretionshæmning af ca. $1\frac{1}{2}$ Times Varighed. Der er dog kun maalt Sekretvolumen, men ikke Aciditetsværdier.

*Dobreff*⁷⁷ har imidlertid i en senere Meddelelse 1931 korrigeret det nævnte Fund. Han genfinder stadig den hæmmende Virkning, men som en initial Fase, der efterfølges af en sekundær Fase med meget stærk og langvarig Sekretion og Aciditetsforøgelse. Denne sekundære Fase med Sekretionsforøgelse fandtes hos Mennesker at indtræde ca. 40 Min. efter Injectionen og hos Hunde ca. 60 Min. efter.

*Detre og Sivó*⁷² finder i 1925 ved Forsøg paa Mennesker, dels efter nogle Dages Insulinbehandling, dels efter en større Enkeltdosis af Insulin, en Stigning af fri Saltsyre og Totalaciditet i indgivne Prøve-maaltider, men ikke helt konstant. (Tillige angiver de ved Røntgenundersøgelse at have fundet, at Ventriklens Tømning bliver langsommere under Insulin).

*Wwedensky*³⁵⁶ finder ved Forsøg paa Hunde med Maveblindsæk a. m. Pavlov, at den efter et Maaltid secernerede Saft hverken kvalitativt eller kvantitativt ændres af Insulin.

Et lignende negativt Resultat kommer *Ivy og Fisker*¹⁵⁵ til.

*Cascao de Anciaes*⁵⁶ finder 1926 ved fraktioneret Ophentning af et Prøvemaaltid, der indeholder Sukker, udtrykkelig for at undgaa hypo-

glykæmiske Tilfælde, i nogle Tilfælde en Forøgelse af Saltsyresekretion efter Insulin.

*Simici, Popescu og Diculesco*³¹² finder ved Undersøgelser paa Mennesker dels af Fastesekret, dels efter Boas-Ewalds Prøvemaaltid, at Insulin forøger baade den fastende og den digestive Mavesafts Mængde og Aciditet. Ogsaa i et Par Tilfælde af Anaciditet havde Insulin stimulerende Virkning.

De anbefaler Insulin som diagnostisk Hjælp ved Undersøgelser over Anaciditetens Pathogenese.

*Wiechmann og Gatzweiler*³⁵² har undersøgt Forholdene hos Mennesker ved fraktioneret Ophentning af et Alkoholprøvemaaltid. Efter Insulin fandtes ikke nogen sikker Virkning paa Aciditeten. Forfatterne mener at have iagttaget, at Alkoholprøvemaaltid lettere giver Rus under Insulinpaavirkning, dog er denne Rustilstand ikke beskrevet nærmere og specielt ikke differentialdiagnosticeret overfor hypoglykæmiske Tilstande.

*Størmer*³²¹ meddeler 1927, at Insulin øger Ventriklens Sekretion og fremskynder dens Tømning.

*Garcia Bustamente*¹¹⁰ finder lignende Forhold.

*Corbini*⁶⁵ iagttog efter fraktioneret Ophentning af Ewalds Provenaaltid efter Insulin 20 Enh. i. m. Forøgelse af fri HCl og Totalaciditet.

*Predtetschensky, Gurwitsch og Permjakow*²⁶⁷ angiver, at Ventrikelsekretionens Aciditet forøges efter Insulin, som i sin Virkning paa Ventriklen nærmest angives at ligne Pilocarpin.

*Fonseca og Carvalho*¹⁰¹ finder, at Maximum for Ventrikelsekretionen efter Insulin falder sammen med de laveste Tal for Hypoglykæmien og undertiden med den stærkeste Appetit.

*Okada og Medarbejdere*²⁵⁷ finder 1929, at Insulin stimulerer Ventrikelsekretionen, saavel hvad Sekretmænde som Aciditet angaar. De opdagede Forholdet, idet de af en anden Aarsag undersøgte Insulins Virkning hos Patienter med Achylia gastrica, men herved mødte den Vanskelighed, at Insulin hos disse frembragte en profus Ventrikelsekretion, rig paa fri Saltsyre. Dog fandtes der Tilfælde af Cancer ventriculi, hvor Ventrikelsekretet vedblev at være alkalisk ogsaa efter Insulin. Forfatterne mener, at det er Hypoglykæmien, der fremkalder den forøgede Sekretion, som omvendt standses af Glucose, hvad enten denne gives intravenøst eller intraduodenalt. Ogsaa Atropininjection eller Overskæring af nn. vagi hindrer Insulinvirkningen paa Ventriklen.

I Modsætning til, hvad Tilfældet var for Insulins Vedkommende, fremkaldte Histamin forøget Sekretion til Trods for en bestaaende Hyperglykæmi.

*Mahler*²²⁴ har (1930) undersøgt en Række Pharmacas Indvirkning paa Ventrikelsekretionen og for Insulins Vedkommende fundet følgende: Ved intravenøs Injection i Begyndelsen ringe Fald af Aciditet og Sekretmængde, derefter (ca. 45 Min. efter) stærk Stigning af begge samtidig med de hypoglykæmiske Symptomer.

*Roholm*²⁸⁵ paaviser (1930), at Insulin, givet intravenøst, efter en Initialperiode med først Stigning og derefter Hæmning i Løbet af ca. 30 Min. fremkalder en kraftig Stigning af Ventrikelsekretets Mængde og Aciditet, med Maximum ca. 1 Time efter Injectionen. *Roholm* paaviser endvidere, at den forøgede Ventrikelsekretion maa opfattes som et hypoglykæmisk Symptom, der udløses ved en Tærskel af Blodsukkeret paa 0,040—0,050 %.

*Meyer*²³⁴ finder (1930), at Insulin ved intravenøs Injection først nedsætter, men dernæst i Løbet af 75—90 Min. frembringer en betydelig Stigning af Sekretmængde og Syreproduktion. Virkningen angives at være stærkere end Histamins og at være knyttet til Hypoglykæmien. Dog findes ogsaa insulinresistente Tilfælde (*Anæmia perniciosa*, *Dysenteri*).

La Barre og Medarbejdere^{189, 190, 191, 188} har udført en lang Række dyreexperimentelle Arbejder over Insulins Ventrikelvirkning. Ved Forsøg paa Hunde med Ventrikelfistel findes efter Insulin en betydelig Forøgelse af Ventrikelsekretionen, som begynder, naar Blodsukkeret naar en Værdi omkring 0,075 % og varer i ca. 40—50 Min. og derefter gradvis ophører, skønt Blodsukkeret stadig kan være meget lavt, henved 0,050 %. Ogsaa Aciditeten forøges betydeligt. Føres Blodsukkeret tilbage til sit oprindelige Niveau ved en Glucoseinjection i det Øjeblik, da Sekretionsforøgelsen tager sin Begyndelse, kommer Sekretets Mængde og Aciditet til at ligge som under normale Forhold. Atropinsulfat (0,1 mgr. pr. kg.) hindrer ligeledes Sekretionsforøgelsen. Efter Vagotomi er Insulinvirkningen paa Ventriklen fuldstændig ophævet, mens Histamin endnu kan give Sekretionsforøgelse og altsaa maa virke paa Cellerne.

Heller^{129, 130} finder ved Forsøg paa Mennesker med fraktioneret Ophentning af det fastende Sekret, at Insulin i næsten alle Tilfælde frembringer en Stigning af Aciditeten og i nogle Tilfælde en Forøgelse af Sekretmængden. Den Højde, som Aciditeten opnaar, er i nogen Grad afhængig af Begyndelsesaciditeten. Ofte ses Galdetilblanding. Der findes ingen Forskel paa intravenøs og subcutan Applikation, hvad Virkningens Styrke angaar, men nok hvad Tidspunktet for dens Indtræden angaar, idet Stigningen ved intravenøs Injection kommer efter 20—40 Min. Forløb, ved subcutan derimod efter 60—80 Min. Aciditetsstigningen vedvarer endnu ca. 2—3 Timer efter Injectionen, medens Se-

kretmængden da oftest er i Aftagende. Glucose givet intravenøst hæmmer Virkningen, dog kun ved saa store Doser, at Hypoglykæmien virkelig fjernes. Atropin hæmmer ligeledes Virkningen. Virkningen er noget forskellig ved forskellige Sygdomme. Saaledes findes ofte særlig høj Stigning ved Ulcus duodeni og hos »vegetativt stigmatiserede Individer«. Modsat findes lave Værdier ved chronisk Gastritis og chronisk Cholecystopathi og ved Anaciditet paa Grund af Cancer ventriculi, Anæmia perniciosa og Mb. Addison forbliver Forholdene uændrede efter Insulin.

*Heller*¹³⁰ anbefaler Insulinprøven fremfor Histaminprøven ved Undersøgelse af Ventriklens Sekretionsforhold, idet Insulin regnes for en mere fysiologisk Stimulans, man behersker dets Virkning bedre, og endelig undersøger man med Histamin kun Kirtelapparatet, medens man med Insulin prøver baade Kirtlerne og de sekretoriske Nerver.

Lapp og Dibold^{199, 200} har ligeledes fundet Aciditetsstigning efter Insulin. De finder først, at denne indtræder, selv om der samtidig gives Sukker rectalt eller intravenøst, og slutter, at Aciditetsstigning skyldes en direkte Insulinvirkning og ikke Blodsukkerets Stand. I et senere Arbejde er de dog af den Opfattelse, at det er Hypoglykæmien, der betinger Virkningen, idet der indtræder en lignende Aciditetsstigning under den sekundære Hypoglykæmi efter en peroral Glucosebelastning. Den efter Insulin optrædende Ventrikelvirkning er dog den kraftigste.

*Kalk og Meyer*¹⁶⁶ finder, at Sekretionsforøgelsen efter Insulin kun optræder, naar der er kommet Hypoglykæmi og atter ophører med denne. Lader man Insulinvirkningen fortsætte upaavirket, vil i en Del Tilfælde baade Sekretmængde og Aciditet falde, naar normalt Blodsukker opnaas, men i andre Tilfælde, f. Eks. ved Ulcus duodeni, aftager kun Sekretmængden, mens Syretallene forbliver høje under hele Observationstiden, ofte flere Timer.

Efter Glucose intravenøst aftager Sekretmængden ligeledes, men Aciditeten kun i mindre Grad. Gives Glucose oralt eller jejunalt, falder begge stejlt. (Virkningen ligner Atropinvirkningen).

Forfatterne anser det for sandsynligt, at saavel Blodsukkerfaldet som Aciditetsstigningen er bevirket af Hyperinsulinismen som fælles Aarsag.

Sekretionsforøgelsen efter Insulin udebliver efter Atropinindgift eller Vagotomi. (En isoleret Maveblindsæk a. m. Heidenhain paavirkes ikke af Insulin).

*Boldyreff og Stewart*³⁸ finder (1932), at Insulin har en betydelig secretagog Virkning paa Ventriklen. Latensperioden afhænger af Administrationsmetoden: 10 Min. eller kortere ved intravenøs Indgift, men ca. 40 Min. efter subcutan Indgift. Sekretionsvarigheden er 1—6

Timer, alt efter Dosis Størrelse (2 -8 Enh. Insulin). Den secernerede Mavesaft har høj, fri og total Aciditet, pH kan blive 1,0 eller endog mindre. Virkningen fandtes eenfasisk, ikke forudgaaet af nogen Hæmning, og den forøgede Sekretions Begyndelse gaar forud for Hypoglykæmien, det laveste Blodsukker indtraf en betydelig Tid efter Sekretionens Begyndelse. Glucoseindgift hæmmede ikke den af Insulin frembragte Ventrikelsekretion, som derimod i Modsætning til Histaminsekretionen standsedes af Atropin og altsaa maa skyldes en Vagusvirkning.

*Lurje og Iljin*²¹⁵ finder (1932) ligeledes i et stort Antal Tilfælde forøget Aciditet i Ventrikelindholdet efter Insulin. I insulinrefraktære Tilfælde kunde heller intet andet Middel forøge Aciditeten.

*Hofstein*¹³⁹ bekræfter (1933) ved fraktioneret Ophentning af Sekret, at dettes Aciditet kraftigt forøges af Insulin, givet intramuskulært. Denne Virkning indtræder tidligst 1 Time og senest 2 Timer efter Injectionen. Ogsaa Sekretmængden forøges ofte. Forfatteren angiver, at intravenøs Injection af Glucose ikke forhindrer Aciditetsstigningen, men forsinker denne.

*Becker og Geis*²⁵ angiver følgende Forhold for Ventrikelsekretionen efter Insulin: Sekretmængden forøges som Regel, dog ikke altid. Stigningen er størst i den hypoglykæmiske Fase, som regnes at vare ca. 100 Min. efter Insulinjectionen; i den følgende Tid er der formindsket Sekretmængde. Saltsyrekoncentrationen forøges enormt. Forøgelsen begynder først ved indtrædende Hypoglykæmi, men varer langt længere end denne, nemlig til ca. 3 Timer efter Injectionen. Aciditetens Toppunkt ligger i den hypoglykæmiske Periode. Det procentmæssige Forhold mellem Syreklorid og samlet Klorid i Sekretet er under Hypoglykæmien tydelig forhøjet.

*Livieratos og Tselios*²⁰⁸ finder en regelmæssig og betydelig Stigning af Ventriklens Sekretmængde, fri Saltsyre og Totalaciditet efter Insulin 10—20 Min. efter Injectionen og netop i det Øjeblik, da de hypoglykæmiske Symptomer bliver mærkbare. Hos Diabetikere fandtes kun Virkning, naar der indfandt sig reelt hypoglykæmiske Værdier.

Insulin anbefales af dem som Ventrikelfunktionsprøve.

Saa sent som 1937 findes *Rossiisky*²⁹⁴ ved Gennemgang af Litteraturen (dog meget eensidig russisk), at Insulin nedsætter Ventriklens Sekretion og hæmmer dens Kontraktioner. Dette Synspunkt er dog ret isoleret.

*Welin og Frisk*³⁴⁹ anvender i nogle Undersøgelser over Ventrikelsekretionen Insulin som Stimulans for denne. Den herved opnaaede Sekretionshastighed for Mavesaften er forskellig, alt efter om det drejer sig om Hyper-, Normo- eller Hyposekretion, varierende fra 8,7—0,5

cem per Min. De finder ingen tydelig Sammenhæng mellem Totalaciditet og Sekretmængde, men derimod Proportionalitet mellem Totalaciditet og Totalklorid.

*Ihre*¹⁵¹ anvender (1938) ligeledes Insulin som Middel til at stimulere Ventrikelsekretionen. Han angiver, at Insulin (16 i. Enh. intravenøst) frembringer en kraftig Vagusstimulation. Sekretionsforøgelsen begynder almindeligvis henved Slutningen af de første 40 Min. efter Injectionen, og Sekretionsimpulsen synes at falde sammen med Hypoglykæmiens laveste Punkt, der gennemsnitlig indtræder 35—40 Min. efter Insulininjectionen. Hypoglykæmiens Grad synes uden Betydning for Intensiteten af Stimulationen af Ventrikelsekretionen.

Ihre anfører, at den efter Insulin fremkomne Saft svarer til den psykiske cephalogene Fase i den normale Sekretionsperiode og er rig baade paa Syre og Pepsin, mens den efter Histamin vundne Saft modsvarende den kemiske Fase, og elektivt stimulerer Syredannelsen.

*Salvatore*²⁹⁶ har sammenlignet (1933) Insulin og Histamin som Midler til Funktionsprøve af Ventriklen. Stigningen i Aciditet er gennemgaaende den samme i de to Tilfælde, men Sekretmængden er størst ved Histamin. Ubehaget for Patienten menes at være mindst ved Insulinprøven, hvorfor denne anbefales.

*Filla og del Piero*⁹⁹ finder (1933) ved Coffeinprovemaaltid, at Insulin fremkalder en sen Hypersekretion, som ikke skyldes Insulinet alene, men derimod Hypoglykæmien og Sukkerfattigdommen i Vævene. Gives Insulin og Sukker samtidig, saaledes at der ikke opstaar Hypoglykæmi, kommer der heller ikke nogen Aciditetsforøgelse. Ventrikelpaavirkningen kommer tidligere end de andre hypoglykæmiske Symptomer og kan betragtes som det følsomste Tegn paa en begyndende Hypoglykæmi.

Den i de senere Aar indførte Insulinbehandling af psykotiske Patienter har givet Anledning til nye Undersøgelser over Indvirkningen af Insulin paa Ventrikelfunktionen. *Mattioli-Foggia*²²⁹ finder (1939) under denne Terapi en Forøgelse af Ventrikelsekretels Mængde og Aciditet. Det samme finder *Horstmann*,^{117, 118} der desuden finder, at Insulin i nogle Tilfælde kan overgaa Histamin i Evne til at forøge Aciditeten under Alkoholprovemaaltid.

*Brühl*¹⁶ finder (1939) følgende Forhold efter intravenøs Injection af Insulin: Ca. 30 Min. efter Injectionen indtræder der Stigning af Aciditeten, Sekretmængden viser hyppigt en Stigning, men dette er ikke konstant. Minimum af Blodsukkeret ligger som Regel 20, senest 30 Min. efter Injectionen. Hos Patienter med Leverlidelser findes Latens-tiden for Insulins Ventrikelvirkning til 50 Min. og Blodsukkerminimum opnaas først paa dette Tidspunkt.

Insulins Indvirkning paa Ventriklens Bevægelser.

Nærværende Arbejde er kun anlagt som en Undersøgelse af Ventriklens Sekretionsforhold. Ifølge adskillige Opgivelser paavirker Insulin imidlertid ogsaa Ventriklens Motorik. Da der paa mange Maader synes at bestaa en Parallelisme mellem denne Virkning og Virkningen paa Sekretionen, skal der her gives en kort Oversigt over Litteraturen om Insulins Indvirkning paa Ventriklens motoriske Forhold.

Den først fremkomne Meddelelse om dette Emne skyldes *Bulatao og Carlson*⁴⁹ i 1924. Disse Undersøgere fandt ved Forsøg paa Hunde: Efter subcutan Injection af Insulin 20—40 int. Enh. indtræder der i Løbet af 10—60 Min. Forøgelse af Ventriklens Tonus, samt hyppigere og kraftigere peristaltiske Kontraktioner af Ventriklen, og i Løbet af 40—80 Min. øges Motiliteten til en Tilstand af inkomplet Tetanus, der vedvarer indtil der injiceres Glucose, eller til det konvulsive Stadium indtræder. Under dette er der skiftevis Tetanus og Atoni af Ventriklen, mest det sidste. Injectionen af Glucose 5—10 gr. intravenøst, hæver øjeblikkelig Sultkontraktionerne og Tonusforøgelsen under Hypoglykæmivirkning. Efterhaanden kan der igen udvikle sig Hypoglykæmi, hvis der er givet en tilstrækkelig stor Insulindosis.

Gaves til en normal Hund Glucose intravenøst, fandtes der altid Ophævelse af Sultkontraktionerne og Nedsættelse af Ventriklens Tonus af 10—60 Min. Varighed. Injection af en hypertonsk Saltopløsning eller af Lactoseopløsning havde ikke denne Virkning.

Hos en diabetisk Hund (Pankreatektomi) frembragte Glucose intravenøst ikke den sædvanlige Hæmning af Sultkontraktionerne i 10—60 Min., men kun en kortvarig Hæmning paa 1—3 Min. Blev der givet Insulin til en diabetisk Hund, blev Kontraktionerne til at begynde med svagere, og først 60—80 Min. efter Insulininjectionen ved et Blodsukker paa 0,080—0,070 %, udvikler der sig den sædvanlige hypoglykæmiske Tetanus. Glucose hæmmer nu Peristaltiken.

Bulatao og Carlsons Meddelelse berører mange af de Problemer, man stilles overfor ved dette Emne, og indeholder Iagttagelser, som for en stor Del er blevet bekræftet.

*Simici, Giurea og Dimitriu*³¹¹ finder ved Røntgenundersøgelse, at Ventriklens Peristaltik bliver kraftigere og Tømmningstiden kortere efter Insulin. Endvidere er Ventrikelkontraktionerne undersøgt ved Hjælp af en Ballon, der er nedført i Ventriklen og gennem Sonde staar i Forbindelse med en Mareysk Tambur, hvorved Kontraktionerne optegnes paa en roterende Cylinder. Efter Insulin 15 Enh. i. v. konstateres først en Hæmning, begyndende ca. 2 Min. efter Injectionen og af 12—15 Min. Varighed. Herefter tiltager Kontraktionerne i Styrke og

bliver kraftigere end ved den upaavirkede Ventrikel. Den forøgede Peristaltik kan vare i 2 Timer og naar sit Højdepunkt samtidig med Blodsukkerminimum; den gaar ikke parallelt med Sværheden af de øvrige hypoglykæmiske Symptomer.

*Wiechmann og Gatzweiler*³⁵² fandt ved Røntgenundersøgelse betydelig Forkortning af Tømmingstiden efter Insulin.

*Marcovich og Declava*²²⁷ finder ved Røntgenundersøgelse, at Insulin 30 Enh. intramuskulært bevirker en Forøgelse af Tonus hos den hypoteller ortotoniske Ventrikel, men nedsætter Tonus hos den hypertotoniske.

I de senere Aar har man fra amerikansk Side interesseret sig meget for Emnet. Navnlig *Quigley og Medarbejdere* har udført en Række betydningsfulde Arbejder herover. *Quigley, Johnson og Solomon*²⁶⁹ beskriver Virkningen hos Mennesker efter Injection af 12—20 Enh. subcutant saaledes (registreret ved Ballonmetoden): Ca. 1 Time efter Injectionen og 1—5 Min. før Virkningen paa Ventriklens kom der Uro, Svaghedsfølelse og forøget Sult. 45—90 Min. efter Injectionen indfandt der sig forøgede Ventrikelbevægelser, som Regel begyndende i Pylorusdelen, som holdt sig i Resten af Forsøgstiden (3—5 Timer). Aktiviteten var uafbrudt, uden de sædvanlige Hvilepauser. Tidligt i Sultperioden forøgedes Ventriklens Tonus, og der optraadte korte, paa hinanden følgende Perioder med partiel Tetanus. Den af Insulin fremkaldte Ventrikelmotilitet ændredes ikke af Tobaksrygning, let Kvalme, psykisk eller legemligt Ubehag, Synet af eller Tanken om Mad, Tilstedeværelsen af indifferente Stoffer i Munden eller endog af at indtage Føde. 0,5 mg. Adrenalin subcutant ophæver Aktiviteten. Ogsaa Atropin (0,5—1 mg.) hæmmer Bevægelserne, sandsynligvis ved at lamme vagus. Gives Glucose intraduodenalt, standses Ventrikelperistaltiken fuldstændigt. Gives derimod Glucose per os, og saaledes at Passagen fra Ventriklens til duodenum er spærret (af en Ballon), fortsætter Bevægelserne uforandret. Ogsaa duodenum's Spontanbevægelser hæmmes af Sukkeropløsninger. (*Quigley og Solomon*²⁷².) Adrenalinindgift under Insulinpaavirkning følte behageligt, Sult, Uro og Svaghedsfølelse svinder. Atropin ophæver Sulten, men derimod ikke de andre Symptomer. Dette tyder i Forbindelse med andre Iagttagelser, paa at Sultfølelsen er perifer og knyttet til Ventriklens Bevægelser.

*Templeton og Quigley*³²⁸ har undersøgt Forholdene paa en Maveblindsæk, præpareret a. m. *Heidenhain*. Den typiske Virkning af Insulin er her Hæmning, som indtræder samtidig med Forøgelsen af Peristaltiken i den store Mave. Gives Glucose intravenøst, ophæves saavel Hæmning af Blindsækken som den forøgede Aktivitet af den store Mave.

Samme Forfattere har ligeledes undersøgt Forholdene ved en Py-

lorusblindsæk, hvortil nn. vagi er afbrudt. Hverken Insulin eller Glucose har her nogen tydelig Virkning. Heller ikke Æthernarcose bevirker den sædvanlige Hæmning af »den lille Mave«. Dette tydes saaledes, at Insulin og Glucose virker centralt, idet Insulin og Glucose normalt virker kraftigt stimulerende paa Pylorusdelens Bevægelser.

Hos splanchnektomerede Dyr er Virkningen af Insulin og Glucose i alt væsentligt som hos normale Dyr, dog er Virkningen maaske lidt kraftigere.

Efter dobbelt Vagotomi findes det bemærkelsesværdige Forhold (*Quigley og Templeton*²⁷¹), at Insulin nu ved intravenøs Injection efter faa Min. fremkalder en Hæmning, der vedvarer i flere Timer og ikke modificeres væsentligt af Glucose intravenøst. Der sluttes heraf, at Insulins Ventrikelvirkning er central, gaaende over vagus, men der antydes tillige den Mulighed, at den kunde være perifer, og at Vagotomien kunde indskrænke Irritabiliteten af Vagusenderne. Der fremsættes den Mulighed, at Insulin bevirker saavel forøgede Bevægelser gennem vagus som Hæmning, gennem Sympaticus, normalt fremhersker den første Virkning. Det er dog ikke Insulinet selv, men Hypoglykæmien, der frembringer Virkningen.

Hæmningen af Heidenhain-Blindsækken eller den vagotomerede Ventrikel kan maaske skyldes Hypoglykæmien og den deraf resulterede Adrenalintilførsel til Blodet.

Forholdene belyses yderligere ved Forsøg af *Lalich, Youmans og Meek*,¹⁹⁸ der bekræfter, at mens Insulin hos normale Hunde og efter Splanchnectomi forøger Ventriklens Motilitet, er dets Virkning paa Ventriklen efter Vagotomi en Hæmning. Ogsaa naar baade nn. vagi, nn. splanchnici, Ganglion coeliacum og Binyremarven var fjernet, fandtes Insulin at frembringe komplet Hæmning. Denne hæmmende Virkning af Insulin maa altsaa være af perifer Oprindelse.

*Wilder og Schlutz*³⁵³ finder efter Insulin, 20—30 Enh. subcutant, en Forøgelse af Ventriklens Tonus og Kontraktioner, indtrædende 20—40 Min. efter Injectionen og af 30—75 Min. Varighed.

Atropin subcutant bevirker efter ca. 10—15 Min. Forløb Tonusfald og Hæmning eller Ophør af Ventriklens Bevægelser. Adrenalin intravenøst har samme Virkning, som her indtræder næsten umiddelbart efter Injectionen. Blodsukkeret behøver ikke at stige, for at denne hæmmende Virkning skal sætte ind.

Mulinos^{241, 242, 243} finder hos Hunde efter Insulin en Hypermotilitet af Ventriklen, der ved subcutan Indgift optræder $\frac{1}{2}$ —2 Timer efter Injectionen. Ved intravenøs Injection optræder først en Hæmning af ca. 30 Min. Varighed, hvorefter der indfinder sig Hypermotilitet. Denne hæmmes saavel af intravenøs Glucoseindgift som af Atropin.

Pankreasdiabetiske Hunde viser en forøget Motilitet af Ventriklen. Gives her Insulin, fremkaldes en Hæmning af Kontraktionerne (jvfr. *Bulatao og Carlsons Forsøg*).

La Barre og Destrée^{193, 194, 192} har udført Forsøg, analoge med dem, der er udført over Forholdene ved Sekretionen, med »circulation croisée«. Det viser sig herved, at det er Hypoglykæmien af Centre i Hjernen, der er udløsende Aarsag til Ventriklens forøgede Motilitet. Ophæves Hypoglykæmien ved intravenøs Glucoseinjection, standser Bevægelserne. Samme Virkning har Atropin eller Vagotomi. Fjernes Hjernehemisfærerne er Virkningen af Hypoglykæmien paa Ventriklen uforandret. Fjernes derimod tillige regio thalamica eller hypothalamica, udløser Hypoglykæmien ingen Ventrikelvirkning.

Heraf sluttet, at de Ventrikelkontraktioner, der opstaar under Hypoglykæmi, kontrolleres fra Regionen omkring de thalamiske Centre og ledes gennem det parasympatiske Nervesystem.

*Regan*²⁷⁸ angiver, at der ved Forsøg paa Hunde med Ballonregistrering efter subcutan Injection af Insulin optraeder Ro og nedsat Tonus af Ventriklen. Denne Ro varer fra 15—60 Min., hvorefter Bevægelser og Tonus gradvis vender tilbage. Gives Insulin intravenøst, kommer der omgaaende Hæmning af Tonus og Kontraktioner, varende i 3—45 Min., hvorefter Bevægelserne vender tilbage og bliver kraftige af Typen gastrisk Tetanus. Forklaringen paa denne præliminære Hæmning antages at være, at Insulin stimulerer saavel den sympatiske som den parasympatiske Innervation.

*Rose, Stucky og Cowgill*²⁹¹ finder, at Insulins Virkning paa Ventriklens Motorik er svagere paa B-vitaminmanglende Hunde.

*Becker og Geis*²⁵ finder i Provemaaltidsforsøg hos Mennesker, at Ventriklens Tømmingstid efter Insulininjection formindskes med 30 %. Den største Mængde udtømmes under Hypoglykæmien.

*Heinz og Palmer*¹²⁸ finder hos Mennesker ingen sikker Stimulation af Ventriklens Bevægelser efter hypoglykæmiske Tilfælde.

*Heller*¹³⁰ angiver forøget Motilitet af Ventriklen efter Insulin og ved Røntgen forkortet Udtømmingstid.

*Barison*²⁰ har endelig undersøgt Forholdene hos insulinochbehandlede schizofrene Patienter og fundet, at der hos disse fremkommer en Forøgelse af Ventriklens Tonus, mest under Coma, samt at ogsaa Ventriklens Kontraktioner er forøget, men paa uregelmæssig og tumultuarisk Maade, afvekslende med Perioder af Hæmning.

De citerede Angivelser over Insulins Virkning paa Ventriklens Motorik er, som det vil ses, noget uensartede. Det synes dog, som man maa regne med en stimulerende Virkning paa Ventriklens Motorik,

der. saa vidt det kan ses af Litteraturen, til en vis Grad gaar parallelt med Virkningen paa Sekretionen. Dersom dette kan bekræftes, indtager Insulin en Særstilling, idet saavidt Forf. bekendt intet andet Middel har denne dobbelte Effekt paa Sekretion og Motilitet. Dog trænges der til Revision og Bekræftelse af Forsøgene herover. Nærværende Arbejde har som nævnt kun sat sig til Maal at udforske Blodsukkersvingningernes Indflydelse paa Ventriklens *Sekretion*.

KAPITEL 6

Egne Undersøgelser over Insulins Indvirkning paa Ventriklens Sekretion.

Ved Undersøgelsen af Insulins Virkning paa Ventriklens Sekretion er i de fleste Tilfælde benyttet fraktioneret Sekretophentning, i nogle Tilfælde Vandprøvemaaltid. Forsøgene er foretaget om Morgenens mellem Kl. 7 og 10. Forsøgspersonerne, der har været fastende og ikke har faaet Mad eller Medicin i de sidste 14 Timer før Undersøgelsen, er anbragt bekvemt liggende i Laboratoriet i rolige Omgivelser uden Stoffer eller Genstande, som kunde tænkes at indvirke paa Appetiten, i Nærheden. Forsøgspersonerne opfordres til at læse, dels for at skaffe Afledning fra Forsøgsproceduren, dels for at konstatere en begyndende Insulinpaavirkning, som bl. a. manifesterer sig ved, at den paagældende holder op med at læse. En Duodenalsonde nedføres i Ventriklen som beskrevet, og denne tømmes for sit Sekret. En Blodprobe til Bestemmelse af Fasteblodsukkeret tages og eventuelt indgives et Vandprøve-maaltid, som den paagældende drikker. Umiddelbart herefter injiceres Insulindosis intravenøst, og i de næste 2 $\frac{1}{2}$ Time ophentes hvert 15—20 Minut Sekret fra Ventriklen, idet denne, hvis det drejer sig om ublandet Sekret, hver Gang tømmes for sit Indhold. Er der Tale om Vandprøvemaaltid, tages ca. 10 ccm Ventrikelindhold. Samtidig hermed tages jævnlig Blodprover til Blodsukkerbestemmelser (Dobbeltbestemmelser). I de Perioder hvor Blodsukkeret erfaringsmæssigt varierer stærkt, d. v. s. fra 20—50 Min. efter en intravenøs Insulininjektion, er Blodsukkeret bestemt med 5—10 Min. Mellemrum, i »roligere« Perioder med 15—20 Min. Mellemrum. Der lægges permanent Spyt-sugning. I Forsøgsprotokollen opnoteres Forsøgspersonernes Tilstand under Insulinpaavirkningen, specielt ethvert Symptom, der kunde tænkes at stamme fra Fordøjelseskanaalen. De ophentede Sekretprover maa-les, deres Udseende noteres, og deres Aciditet, Kloridindhold og Pepsin-indhold bestemmes paa den tidligere omtalte Maade.

Blodsukkeret bestemmes efter *Hagedorn-Norman Jensens* Metode

(Stationær Metode), som beskrevet i »Klinisk Laboratorieteknik«¹²¹ p. 40. Til Forsøgene er anvendt Insulin »Novo«.

Der gengives her fuldstændige Forsøgsprotokollater fra 3 typiske Insulinforsøg.

Insulinmængden angives i internationale Enheder.

FORSØG 24. 10/11.1942.
Insulin 20 Enh. i. v. Kl. 7.48.

Blodsukker				Ventrikelsekretion						
Kl.	mgr. %	Kl.	Udseende	Slim	ccm	Pep- sin- mm	Cl.	Aciditet		Ph.
								Dimeth. azobenz.		
7.28	88	7.33	Lyst galdefarvet, let uklart	÷	26	14	122	56	66	78
7.44	84	7.46	» » »	(+)	12	13	116	68	76	82
7.59	63	8.02	Svagt » »	(+)	24	14	125	80	88	96
8.13	23	8.17	Næsten farveløst, let uklart	(+)	7,5	17	132	85	95	100
8.23	44	8.27	Næsten farveløst, næsten klart	÷	33	17	146	120	126	132
8.34	42	8.38	Vandklart	÷	17	18	158	124	132	136
8.47	48	8.50	»	÷	38	16	156	134	140	144
9.08	59	9.08	»	÷	23	>20	155	136	140	144
9.23	52	9.25	»	÷	26	14	150	134	138	142
9.41	67	9.45	Svagt galdefarvet, klart	÷	38	15	148	132	136	140
9.53	77	9.55	Svagt galdefarvet, næsten klart	÷	36	14	151	130	136	140

Ved Forsøgets Begyndelse ÷ Kvalme, Smerter, Sult eller Rumlen. 7.48 Mærker intet. Der gives Insulin 20 Enh. i. v. 8.09 Mærker Smerter i højre fossa iliaca. ÷ Sult. 8.20 Svimmel. 8.25 Mat, søvnig, varm og svedende. 8.35 Det gaar allerede bedre. Er nu sulten. 8.50 Mærker nu kun Sult, ellers intet særligt. 9.25 Stadig en Del sulten, mærker iøvrigt intet. 9.50 Befinder sig fuldstændig vel. Stadig en Del sulten. ÷ Kvalme, Smerter eller Rumlen.

Suget med Spytsuger: 10 ccm Spyt.

Let insulinpaavirket.

FORSØG 40. 11/1 1943.
Insulin 20 Enh. i. v. Kl. 8.07.

Blodsukker				Ventrikelsekret						
Kl.	mgr. %	Kl.	Udseende	Slim	ccm	Pep- sin- mm	Cl.	Aciditet		Ph.
								Dimeth. azobenz.		
7.50	90	7.55	Lyst galdefarvet, uklart	(+)	28	12	108	28	36	46
8.03	88	8.05	Farveløst, næsten klart	(+)	10	12	103	40	48	54
8.21	75	8.23	Næsten farveløst, let uklart	(+)	23	15	112	46	54	58
8.35	35	8.37	Farveløst, næsten klart	(+)	11	20	106	38	46	52
8.42	38	8.48	Lyst galdefarvet, næsten klart	(+)	20	18	135	78	86	92
8.50	46	8.57	» »	(+)	13	18	130	102	110	114
8.59	58	9.23	» »	(+)	36	18	136	108	114	120
9.19	61	9.47	» »	(+)	10	15	126	98	108	112
9.47	58	10.12	Lyst galdefarvet, uklart	(+)	20	15	124	72	82	92
10.09	77									

Ved Forsøgets Begyndelse en Del sulten, -- Kvalme, Smerter eller Rumlen, 8.07 Mindre sulten, mærker iøvrigt intet. Der gives Insulin 20 Enh. intravenøst Kl. 8.07. 8.20 Ingen Sult mere. 8.35 Faar en særlig Fornemmelse, kold over det hele, lidt svimmel, Hjertebanken. Ingen Sult. 8.45 Føler sig kold og mal. 8.54 »Nu gaar det godt«. Begynder at læse. 9.00 Mærker nu Sult, men befinder sig iøvrigt vel -- Sved. 9.20 Lidt træt og sulten, -- Rumlen, Smerter eller Kvalme. Befinder sig iøvrigt helt godt. 9.45 Mærker Sult, men iøvrigt intet. 10.10 Kun ringe Sult, mærker ellers intet.

Suget med Spysuger: 6 ccm Spyt.

Moderat insulinpaavirket.

FORSØG 42. 15/1 1943.
Insulin 20 Enh. i. v. Kl. 7.50.

Blodsukker				Ventrikelsekret						
Kl.	mgr. %	Kl.	Udseende	Slim	ccm	Pep- sin mm	Cl.	Aciditet		
								Dimeth. azobenz.	Ph.	
7.30	92	7.35	Galdefarvet, uklart	(+)	49	>22	95	22	28	38
7.46	96	7.48	Farveløst, næsten klart	(+)	24	12	83	34	40	48
8.04	52	8.01	» »	(+)	14	15	77	32	40	46
8.16	40	8.18	» »	(+)	14	20	116	78	84	90
8.22	38	8.29	Lyst galdefarvet, næsten klart	(+)	18	17	129	86	92	98
8.31	46	8.41	Lyst galdefarvet, let uklart	(+)	20	14	132	92	98	106
8.38	50	8.52	Lyst galdefarvet, næsten klart	(+)	15	17	140	114	120	126
8.50	52	9.14	Lyst galdefarvet, let uklart	(+)	20	18	148	118	126	130
9.11	61	9.35	» »	(+)	16	15	136	110	114	120
9.33	67	9.56	Svagt galdefarvet, næsten klart	(+)	6,5	17	128	83	97	107
9.51	67	10.10	Svagt galdefarvet, let uklart	(+)	11	16	99	40	48	56
10.06	78									

Ved Forsøgets Begyndelse noget sulten, ÷ Smerter, Kvalme eller Rumlen. 7.50 Stadig nogen Sult, ÷ Kvalme, Smerter eller Rumlen. Der gives Insulin 20 Enh. intravenøst. 8.13 »Har det saa mærkeligt«, det dunker i Mave, har Hjertebanken. Er svimmel. 8.17 Puls 104. 8.20 Føler sig klam, mat og træt. 8.30 Uforandret mat. 8.33 »Ih, hvor er jeg sulten«. Er ogsaa tørstig. Er ved at klare op. ÷ Sved. 9.15 Puls 84. Har sovet lidt, stadig sulten. Mærker iøvrigt intet. Befinder sig godt. 10.10 meget sulten. ÷ Smerter eller Kvalme, nogen Rumlen af og til.

Suget med Spytsuger: 6 ccm Spyt.

Moderat insulinpaavirket.

Af Pladshensyn er det umuligt at gengive alle Forsøg i fuld Udstrækning.

Et typisk Eksempel paa Aciditetens Forløb efter Insulin ses kurvemæssigt fremstillet paa Fig. 8. Det ses, hvorledes Blodsukkeret efter en intravenøs Insulininjection paa 20 Enh. umiddelbart be-

gynder at falde, i Løbet af ca. 30 Min. opnaar et Minimum for derefter temmelig brat at begynde en Stigning, der dog foregaar langsommere end Faldet. Udgangsværdien er ikke helt opnaaet 2 Timer efter Injectionen. Kurven over Ventrikelsekretets Aciditet viser ingen særlig Virkning i Løbet af de første 30 Min. efter Injectionen, men derefter indtræder en kraftig Stigning af Aciditeten, som i Løbet af de næste 20 Min. naar op over 100 med Maximum paa 120 omkring det 80. Min., hvorefter et jævnt Fald begynder, uden at Begyndelsesniveauet dog er naaet efter 2 Timers Forløb, hverken for Blodsukkeret eller for Aciditetens Vedkommende. Aciditetsstigningen sætter ind nøjagtig samtidig med, at Blodsukkeret passerer Minimum. Værdierne for fri Syre forløber nøje parallelt med Totalaciditeten.

Kloridværdierne begynder paa et relativt højere Niveau, men forløber iøvrigt parallelt med Aciditeten, dog er Udsvingene noget mindre udtalte. Tillige ses, at Neutralkloriderne, der bestemmes som Differensen mellem Totalkloriderne og Aciditeten, er størst ved lave og aftager ved høje Aciditeter.

Materialet er delt i Grupper. Den første omfatter 22 Tilfælde med surt Fastesekret, og hvor der ikke er paavist noget abnormt ved Ventriklens, der formodes at have Betydning for Sekretionsforholdene.

Anden Gruppe omfatter 10 Tilfælde med røntgenologisk paaviseelige Forandringer af Ulcustypen i Ventrikel eller Duodenum.

Tredje Gruppe omfatter 12 Tilfælde med Anaciditet i det fastende Sekret, men med Evne til Syredannelse (herunder 4 Tilfælde af Ulcustypen).

Endelig findes 8 Tilfælde med Anaciditet, der var refraktær mod Insulin (og Histamin) samt 2 Tilfælde, der havde Syre i Ventrikelsekretet, men ikke reagerede paa Insulin med Aciditetsstigning. Ialt indbefattes heri 26 Mænd og 28 Kvinder.

Paa Fig. 9, 10 og 11 er gengivet Blodsukker samt Totalaciditet og Kloridindhold i Ventrikelsekretet efter intravenøs Insulininjection hos 10 forskellige Individer af Gruppe 1. Alle Blodsukkerkurverne viser sig næsten ensartet forløbende, med kun ringe Spredning. De udviser det initiale, næsten lineære Fald, et Minimum, der for næsten alles Vedkommende ligger nær det 30. Min. og en derpaa følgende noget langsommere Stigning. Blodsukkerminimum ligger ved den givne Dosis for det meste mellem 30 og 40 mg%.

Aciditetskurverne viser til at begynde med Totalaciditeter omkring 40–60, saaledes som det sædvanligvis ses i fastende Sekret. I de første 30 Min. efter Insulininjectionen ses for adskilliges Vedkommende et let Fald, der dog ikke behøver at være til Stede. Derefter sætter for alles Vedkommende en kraftig Stigning ind, der naar Maximum mellem

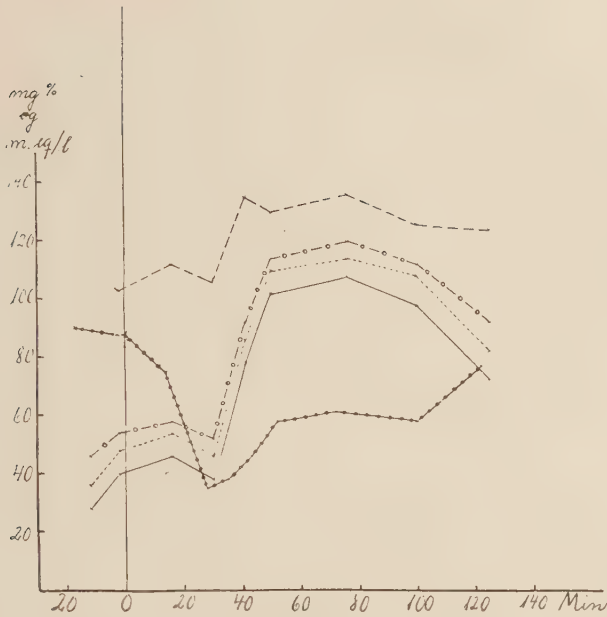


Fig. 8.

Typisk Aciditet- og Blodsukkerkurve efter Insulin 20 Enh. i. v.
(Signatur som paa Figg. 6 og 7.)

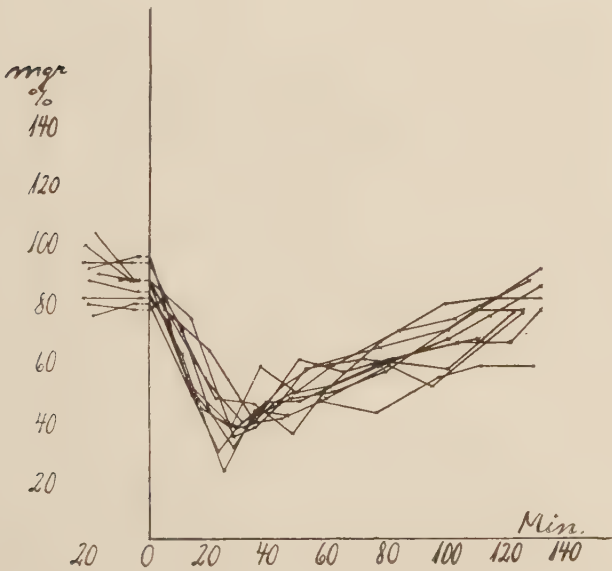


Fig. 9.

Blodsukkerkurver fra 10 Personer efter Insulin 20 Enh. i. v.
Den lodrette Linie betegner Tidspunktet for Insulinindgiften.

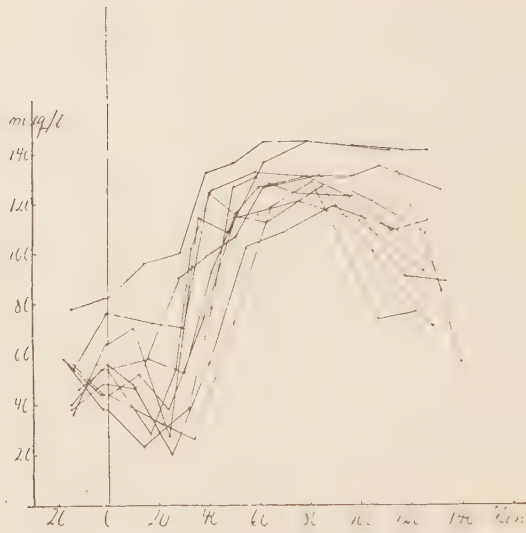


Fig. 10.

Aciditetskurver (Phenolphthalein) fra
10 Personer efter Insulin 20 Enh.i.v.

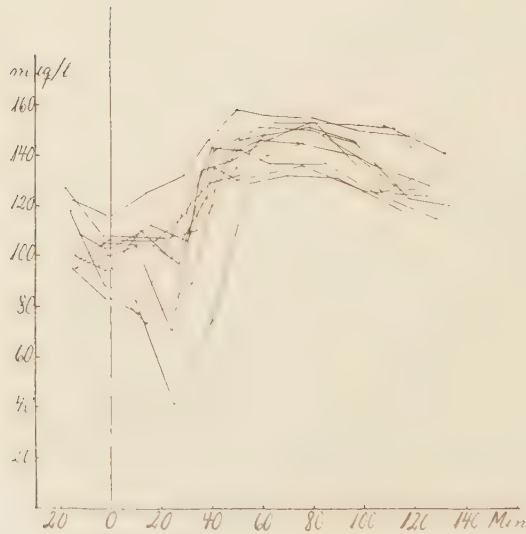


Fig. 11.

Totalkloridkurver fra 10 Personer
efter Insulin 20 Enh. i. v.

Den lodrette Linie betegner Tidspunktet for Insulinindgiften.

det 60. og 90. Min. ved Totalaciditetsværdier paa 100—140, hvorefter et mere eller mindre udtalt Fald indtræder.

Ogsaa her viser der sig en ganske tydelig Samtidighed mellem Aciditetsstigningen og Blodsukkerkurvens Vendepunkt.

Kloridkurverne viser Parallelisme med Aciditetskurverne. De begynder ved Værdier paa 80—120, kan derefter udvise et Fald, men stiger omkring det 30. Min. til Værdier omkring 130—160 og falder kun ganske ubetydeligt herfra.

Kurver fra Patienter med juxta-pylorisk Ulcus viser ganske lignende Forhold i Reaktionen paa Insulin, baade hvad Blodsukkeret og Ventrikelsekretets Aciditet og Kloridindhold angaar (Fig. 13).

Et afvigende Forhold kan derimod findes hos Personer, hos hvem der ved Forsøgets Begyndelse ophentes achylisk Sekret. Hos disse findes som Regel ogsaa en Stimulation, men mindre kraftig, visende sig ved, at der kun opnaas en mindre Aciditetsstigning og kun i kortere Tid. Det behøver ikke at dreje sig om Personer, der har Achyli i almindelig Forstand; næsten alle de i denne Række indbefattede Personer havde Syre ved et almindeligt Ewalds Prøvemaalet. Paa Fig. 12 er gengivet Kurverne for 8 af den beskrevne Art af Tilfælde. Hos de fleste indtræder Stigningen omkring det 30. Min. som hos Normochylikere, men undertiden ses en senere indtrædende ligesom »trægere« Reaktion. Enkelte Kurver kan vise et Forløb ganske som ved Normochyli.

En virkelig organisk Achyli, som den f. Eks. findes hos Patienter med pernicios Anæmi er ikke fundet paavirkelig af Insulin.

I det følgende skal gives en tabellarisk Oversigt over en Del Data fra Forsøg over Insulins Virkning paa Ventrikelsekretionen.

Det viste sig, at den subjective Følelse af at være paavirket var et meget sikkert og konstant Symptom under Insulinvirkningens Forløb. Denne Følelse indtræder oftest ganske pludseligt og kan tidsfæstes med Minuts Nøjagtighed. Den Følelse, der kommer til Bevidsthed, kan være varierende fra Tilfælde til Tilfælde. Undertiden er det en Varme — eller Hedefornemmelse, undertiden Hjertebanken, Svimmelhed eller at »det bliver saa underligt«. Tidspunktet for Fornemmelsen af Paavirkethed er angivet i Tabellen.

Desuden er opført Tidspunktet og Værdien for den lavest maalte Hypoglykæmi og Tidspunktet for Aciditetsforøgelsens Indtræden, Tidspunktet for og Værdien af den maximalt maalte Aciditet samt Tidspunktet for en eventuelt optrædende Sult- eller Smertefornemmelse.

Ved Betragtning af Tabellen ses, at den subjective Følelse af Paavirkethed forekommer meget hyppigt ved den givne Insulindosis og

GRUPPE 1. Surt Fastesekret. Intet objectivt patologisk Ventrikelfund.

For- seg Nr.	Køn	Alder	Diagnose	Ewald			Rtg. af Ventrikel Duodenum
				ccm	Kongo	Phen.	
15	♂	20	Gonorrhoea	134	36	61	Intet abnormt
20	♂	22	Gonorrhoea				
36	♂	23	Gonorrhoea	137	13	58	
22	♀	19	Hysteria				
44	♀	24	Adipositas	137	17	63	
12	♀	45	Obstipatio chron. Klimakterium	82	69	87	
40	♀	47	Klimakterium Dyspepsia	50	42	84	Intet abnormt
42	♀	21	Myosis abdominis	74	55	83	Intet abnormt
94	♀	29	Cholelithiasis	175	19	60	Intet abnormt
10	♀	54	Colitis spastica Obstipatio	148	60	110	Intet abnormt
2	♂	27	Nervosismus Colitis	87	52	79	Intet abnormt
5	♀	64	Neurasthenia Dyspepsia	57	31	45	Hypotonia ventric
50	♀	31	Nervositas Macies	123	30	57	Intet abnormt
99	♀	69	Hypovitaminosis B Neurasthenia	42	35	68	Intet abnormt
24	♀	22	Colica abdominalis	26	18	80	Intet abnormt
47	♂	40	Colitis antea	70	15	55	Intet abnormt
7	♂	37	Macies Obs. f. Ulcus ventr.	68	59	80	Intet abnormt
17	♀	25	Gastritis normo- chylica	92	40	65	Intet abnormt
28	♀	28	Gastritis Neurasthenia	78	32	60	Hypotonia ventr. l. g.
31	♀	19	Gastritis acida	156	56	75	Intet abnormt
39	♀	38	Neurasthenia Gastritis	36	35	60	Hypotonia ventr.
107	♂	40	Gastritis	82	5	45	Intet abnormt

kun mangler i 5 af de 54 Tilfælde. Gennemsnitlig optræder dette Symptom 30 Min. efter Insulininjectionen, ens i alle Grupper.

Blodsukkerets Minimum ligger gennemsnitlig ved 39 mg%, ligeledes ens i alle Grupper.

Tidspunktet for Blodsukkerets Minimum ligger gennemsnitlig 30 Min. efter Injectionen, altsaa nojagtig samtidig med den subjective Følelse af Paavirkethed. Heller ikke heri er der tydelig Forskel paa de forskellige Grupper.

For- søg Nr.	Efter Min.			Bl.sukker- minimum.		Acid.stign. e. Min.	Maximum af					
	Sult	Sm.	Subj. Forn.	mg%	e.Min.		Aciditet				Pepsin	
							D ₂	Ph.	Cl.	e.Min.	(mm) ²	e. Min.
15	100	÷	21	38	29	36	136	144	153	79	400	36
20	37	÷	27	56	19	33	112	118	140	55	324	45
36	÷	÷	26	38	27	40	118	126	137	85	400	40
22	÷	÷	÷	46	19	35	125	129	138	91	400	35
44	÷	÷	29	34	27	46	78	88	117	67	100	46
12	40	÷	32	28	30	51	96	102	133	60	400	40
40	53	÷	28	35	28	41	114	120	136	76	400	30
42	43	÷	23	38	32	28	120	130	148	84	400	28
94	÷	÷	43	35	41	43	108	116	139	77	324	43
10	45	÷	25	40	31	50	122	128	153	81	289	50
2	÷	÷	35	40	35	40	112	118	131	90	196	40
5	70	÷	30	52	35	55	120	125	133	125	361	80
50	60	÷	34	31	37	43	128	136	153	84	81	62
99	136	÷	44	45	38	57	106	112	138	83	289	57
24	47	21	32	23	25	39	140	144	156	62	400	80
47	32	÷	26	34	28	40	70	78	113	48	100	40
7	33	÷	21	36	18	35	116	119	146	91	256	35
17	35	132	21	31	28	41	122	130	146	59	484	41
28	40	÷	34	36	48	38	126	130	151	79	324	51
31	115	÷	24	30	23	33	126	132	151	59	441	33
39	÷	÷	28	50	25	41	120	124	146	85	342	41
107	38	÷	29	36	21	37	50	64	124	37	240	24
Middel			29	38	29	41	112	119	140	75	316	44
± 4,6												

Aciditetsstigningen observeres gennemsnitlig 44 Min. efter Injectionen, ligeledes ens i alle Grupper, undtagen i de refractære Tilfælde. Den maximale Aciditetsstigning findes efter gennemsnitlig 71 Min. Forløb, med kun smaa, rimeligvis betydningsløse Afvigelser i de forskellige Grupper.

De maximale Aciditetsværdier er lidt forskellige i de forskellige Grupper. Højest er de i Gruppen uden paaviselige patologiske Ventrikelforandringer, gennemsnitlig Dimetylamidoazobenzol 112, Phe-

GRUPPE 2. Ulcus juxtapyloricum og beslægtede Tilstande med patologisk Ventrikelfund.

Forsøg Nr.	Køn	Alder	Diagnose	Ewald			Rtg. af Ventrikel og Duodenum
				ccm	Kongo	Phen.	
55	♂	39	Ulcus juxtapylo- ricum	123	57	106	Niche i Duodenum
56	♂	23	Ulcus duodeni	125	60	80	Bulbus duodeni deformeret
58	♀	38	Ulcus duodeni				
59	♂	28	Gastritis acida	80	10	33	Brede Slimhindefolder i Ventrikel og Duodenum
62	♂	39	Ulcus duodeni	76	26	50	Bulbus duodeni deformeret
65	♂	29	Ulcus duodeni	78	54	76	Niche i Duodenum
66	♂	23	Gastritis acida	42	43	90	Duodenitis?
69	♂	17	Ulcus duodeni	31	55	80	Duodenitis?
73	♂	41	Gastritis acida	45	27	45	Duodenitis
77	♂	41	Ulcus duodeni	129	37	73	Bulbus duodeni deformeret
79	♀	31	Ulcus duodeni	53	8	22	Bulbus duodeni deformeret
81	♂	17	Ulcus duodeni	103	40	64	Bulbus duodeni deformeret
84	♂	20	Gastro-duodenitis	62	35	86	Grove Slimhindefolder.
112	♂	29	Gastro-duodenitis	110	43	64	Grove Slimhindefolder

nolpht. 119, Klorid 140 m.eq./l. Ejendommeligt nok er Aciditetsværdierne snarest lidt lavere i Ulcusgruppen, og i Gruppen med anacidt, fastende Sekret er den maximalt opnaaede Aciditetsværdi afgjort mindre end i de øvrige Grupper.

I 2 Tilfælde med bevaret Evne til Syredannelse fandtes ingen Aciditetsstigning efter Insulin. I det ene Tilfælde giver Blodsukkerkurven Forklaringen (Forsøg Nr. 142, Fig. 17). Den almindeligt brugte Insulindosis, 20 Enh. intravenøst, formaaede ikke at fremkalde en virkelig Hypoglykæmi hos det paagældende Individ, men efter den dobbelte Insulindosis opstod der udtalt Hypoglykæmi og samtidig hermed kraftig Aciditetsstigning.

I det andet Tilfælde, Forsøg Nr. 109, drejede det sig om en Cancer ventriculi. Her opstod der efter Insulin 20 Enh. intravenøst kun en ringe og usikker Aciditets- og Kloridforøgelse, men der ophentedes ret betydelige, galdefarvede Sekretmængder. Det er antagelig et forøget Galdeindlob, der i dette Tilfælde har maskeret Aciditetsstigningen.

I et andet Tilfælde af Cancer ventriculi fandtes udtalt Aciditetsstigning efter Insulin.

Forskellen paa Aciditetsstigningen i de forskellige Grupper er efter-

For- søg Nr.	Efter Min.			Bl.sukker minimum		Acid.stign. e. Min.	Maximum af					
	Sult	Sm.	Subj. Forn.	mg ^o / _o	e. Min.		Aciditet				Pepsin	
							D ₂	Ph.	Cl.	e.Min.	(mm) ²	e. Min.
55	38	÷	33	33	33	48	94	100	128	66	324	36
56	74	÷	29	46	29	59	113	118	128	74	225	74
58	39	119	27	42	46	60	121	127	146	60	.	
59	÷	÷	40	42	31	39	88	94	129	50	289	39
62	21	21	28	50	28	44	116	120	152	73	196	44
65	31	÷	24	36	22	37	94	104	125	99	400	37
66	34	48	34	28	32	29	116	126	140	40	144	29
69	30	125	30	36	28	41	112	126	142	66	144	85
73	33	÷	30	31	31	42	104	112	140	55	196	42
77	35	÷	30	43	34	71	56	66	116	90	144	48
79	÷	÷	35	57	25	50	64	72	117	75	16	50
81	78	÷	41	50	41	43	86	90	117	54	256	43
84	28	÷	23	25	28	33	142	146	164	78	196	33
112	38	÷	25	36	27	43	100	104	132	61	256	43
Middel			31	40	31	46	100	108	134	67	214	46
							± 6,1					

prøvet ved Middelfejlsberegning. Den gennemsnitlige maximale Aciditet i Gruppe 1 er $112 \pm 4,6$, mens den i Gruppe 2 (Ulcusgruppen) er $101 \pm 6,1$ og i Gruppe 3 (anacidt fastende Sekret) er $50 \pm 7,1$. Det ses heraf, at Forskellen mellem Aciditeten i Gruppe 1 og 2 ikke er sikkert reel, mens Forskellen mellem Aciditeterne i Gruppe 1 og 3 er 5 Gange Summen af Middelfejlene og derfor efter al Sandsynlighed reel.

En almindelig Fejlberregning er iøvrigt gennemført paa Middeltallene fra de 44 Personer, der reagerede paa Insulinhypoglykæmien med Aciditetsstigning.

Den subjective Paavirkethedsfølelse indtraf efter Forløbet af $30 \pm 1,0$ Min. med en Spredning paa 6,4. Blodsukkerets Minimum indtraf efter gennemsnitlig $30 \pm 1,0$ Min. med en Spredning paa 6,6. Dette vil sige, at de to Tidspunkter maa betragtes som fuldstændig sammenfaldende, og at man i Flertallet af Tilfældene kan vente at finde saavel Blodsukkerminimum som Følelsen af Paavirkethed mellem 23 og 37 Min. efter intravenøs Injection af 20 Enh. Insulin.

Anderledes med det Tidspunkt, da Aciditetsstigningen først observeres. Dette sker gennemsnitlig $44 \pm 1,5$ Min. efter Injectionen med en

GRUPPE 3. Anacidt Sekret ved første Ophentning.

For- søg Nr.	Køn	Alder	Diagnose	Ewald			Rtg. af Ventrikel og Duodenum
				ccm	Kongo	Phen.	
90	♀	53	Neurasthenia				
			Adipositas	46	7	52	Intet abnormt
92	♂	52	Gastritis	48	50	70	Intet abnormt
97	♀	37	Anæmia hyperchromica	97	35	85	Intet abnormt
101	♀	47	Cholelithiasis				
			Hemicrania	158	48	86	Intet abnormt
103	♂	22	Gastroenteritis				
			acuta	50	23	50	Intet abnormt
108	♂	22	Ulcus cruris	157	25	35	
110	♂	21	Gonorrhoe	101	35	62	
133	♂	32	Neurasthenia				
			Cephalalgia	64	0	25	Intet abnormt

GRUPPE 4. Refractær Anaciditet.

116	♂	62	Anæmia perniciosa	25	0	28	Intet abnormt
120	♀	39	Sclerosis dissemin.	46	0	15	
122	♀	56	Gastritis anacida	60	0	18	Hypotonia ventr.
125	♀	25	Gastritis anacida	198	0	34	Gastritis
128	♀	43	Anæmia perniciosa?	161	0	16	
130	♀	36	Depressio mentis	100	0	34	Intet abnormt
131	♂	58	Spondylitis deform.	110	0	10	Intet abnormt
135	♂	29	Stenosis d. choledochi.	160	0	15	Intet abnormt

GRUPPE 5. Surt Fastesekret, men ingen Aciditetsstigning efter Insulin.

109	♀	26	Cancer ventriculi	102	33	80	Intet sikkert abnormt
142	♀	16	Gastroenteritis				
			subacuta seq.	92	50	78	Hypotonia ventr.

Forsøg Nr.	Efter Min.			Bl.sukker- minimum		Acid. stign. e. Min.	Maximum af					
	Sult	Sm.	Subj. Forn.	mg ⁰ / ₀	e. Mn.		Aciditet				Pepsin	
							D ₂	Ph.	Cl.	e. Min.	(mm) ²	e. Min.
90	43	÷	32	48	32	52	25	34	116	92	225	52
92	74	÷	÷	52	36	72	62	80		103		
97	31	÷	31	32	27	38	44	54	118	51		
101	59	÷	45	44	37	59	58	64	121	68	289	77
103	0	0	20	19	27	45	44	64	115	45	225	30
108	124	÷	26	41	31	47	70	76	117	57	324	33
110	0	÷	22	36	30	25	78	86	118	34	361	34
133	41	÷	24	47	25	45	22	28	89	67	16	67
Middel			29	40	31	48	50	61	113	65	240	49
							± 7,1					

Fælles Middeltal for Gruppe 1 — 2 — 3:

30	39	30	44	71	273	46
± 1.0	± 1.0	± 1.5		± 2.8		± 2.4
μ = 6.4	μ = 6.6	μ = 10		μ = 19		μ = 15

116	100	÷	÷	52	30	μ = Spredningen.
120	45	÷	÷	50	30	
122	50	÷	50	50	30	
125	118	÷	48	34	30	
128	÷	÷	28	36	29	
130	83	÷	31	46	30	
131	36	÷	34	29	36	
135	÷	÷	39	34	32	
Middel			38	41	31	

109	47	0	19	22	34
142	÷	÷	÷	63	124

Sekretmængden i Insulinforsøgene.

Gruppe 1.

Gruppe 2.

Forsøg Nr.	Min. 0-30	30-60	60-90	90-120	Forsøg Nr.	Min. 0-30	30-60	60-90	90-120
15	21	30	41	42	55	39	86	45	
20	66	86	66	58	56	53	45	54	31
36	51	95	46	17	58	43	80	134	79
22	27	64	33	19	59	65	146	63	31
44	31	65	54	42	62	50	123	107	41
12	24	43	29	10	65	64	172	113	50
40	31	47	28	20	66	66	58	43	43
42	29	47	28	16	69	55	130	47	103
94	22	48	36	17	73	35	57	25	14
10	23	63	57	33	77	54	80	64	33
2	47	90	90		79	40	28	21	34
5	22	14	48	55	81	93	133	50	52
50	38	57	36	21	84	65	137	131	83
99	21	56	51	52	112	76	102	73	43
24	32	78	45	58					
47	57	57	26	55	Middel	57	98	70	49
7	43	25	43			$\pm 4,3$	$\pm 11,5$	$\pm 9,9$	$\pm 6,9$
17	18	41	25	36					
28	23	49	34	54					
31	61	40	60	57					
39	27	77	71	45					
107	47	99	59	34					
Middel	35	58	46	37					
	$\pm 3,1$	$\pm 4,8$	$\pm 3,4$	$\pm 3,8$					

Sekretmængden i Insulinforsøgene.

Gruppe 3.

Forsøg Nr.	Min. 0-30	30-60	60-90	90-120
90	9	26	38	
92	1	1	9	
97	9	21	14	25
101	27	28	18	
103	90	80	69	48
108	77	49	15	27
110	79	36	23	17
133	8	26	11	4
Middel	38	33	25	24

Gruppe 4.

Forsøg Nr. -	Min. 0—30	30—60	60—90	90—120
116	7	7	9	
120	12	4	2	1
122	8	3	1	1
125	16	23	18	27
128	8	6	1	8
130	14	7	3	3
131	4	5	2	3
135	38	18	7	15
Middel	13	9	5	8

Gruppe 5.

109	72	129	80	114
142	24	24	15	18

Spredning paa ± 10 . Forskellen mellem dette Tidspunkt og Blodsukkerminimum er ca. 6 Gange Summen af Middelfejlene, saaledes at det maa anses for overmaade sandsynligt, at Aciditetsstigningen indtræder efter Blodsukkerminimum.

Den maximale Aciditet er gennemsnitlig observeret $71 \pm 2,8$ Min. efter Insulinindgiften med en Spredning paa ± 19 , d. v. s. at man i Flertallet af Tilfældene kan vente at finde Aciditetsmaximum mellem det 52. og det 90. Minut.

Endelig ses for Pepsinets Vedkommende, at den maximale Virkning i de fleste Tilfælde indtræder samtidig med begyndende Aciditetsstigning. Dette fremgaar tydeligt af Tabellen. Dette Forhold er ens i Ulcusgruppen og i den første Gruppe. Det gennemsnitlige Tidspunkt for Pepsinmaximum er beregnet til $46 \pm 2,4$ Min. efter Injectionen med en Spredning paa ± 15 . Tidspunktet for begyndende Aciditetsstigning er som nævnt $44 \pm 1,5$ Min. efter Injectionen. Disse to Tidspunkter er altsaa ikke sikkert forskellige, men maa under disse Forsøgsbetingelser betragtes som sammenfaldende. Derimod falder Aciditetsmaximum langt senere, $71 \pm 2,8$ Min. efter Injectionen, d. v. s. Forskellen i Tid mellem de to Maxima er 25 Min. eller ca. 5 Gange Middelfjlenes Sum.

Dette Fund minder meget om Forholdet ved Pepsinsekretionen efter Histamin (se S. 14). Ogsaa her er af flere Undersøgere fundet en Stigning, der indtræder og svinder hurtigt. Almindeligvis forklares dette som bevirket ved en »Udvaskning« af Kirtlerne. Muligheden heraf

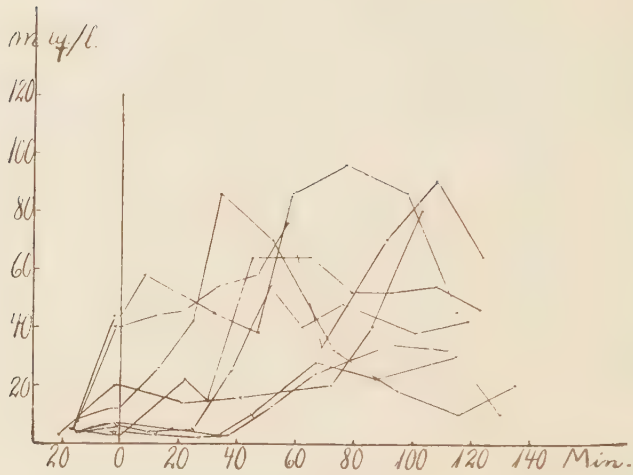


Fig. 12.

Aciditetskurver (Phenolphthalein) fra 8 Personer med anacidt Fastesekret efter Insulin 20 Enh. i. v.

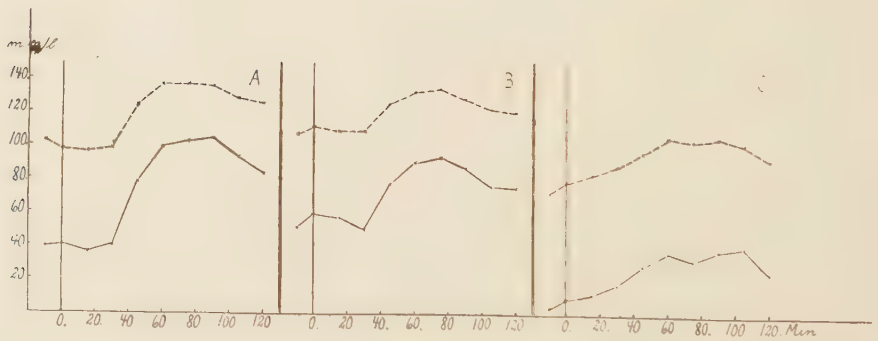


Fig. 13.

- Gennemsnitskurve over Aciditet og Klorid fra
- A: 22 Personer med surt Fastesekret (Gruppe 1).
 - B: 14 Personer med juxta-pylorisk Ulcuslidelse (Gruppe 2).
 - C: 8 Personer med anacidt Fastesekret (Gruppe 3).

Den lodrette Linie betegner Tidspunktet for Insulinindgiften.

skal ikke benægtes. Det skal dog paapeges, at ved disse Forsøg paa Mennesker er der forud for den nævnte Pepsinstigning gaaet $\frac{3}{4}$ Times Ophentning af Sekret, som er secerneret med en Hastighed af ca. 1 ccm i Min., foruden at man i det hele maa antage Tilstedeværelsen af en kontinuerlig, fastende Sekretion hos Mennesket. Det er vanskeligt at forstaa, at der skulde opstaa nogen væsentlig Sekretstagnation under disse Omstændigheder.

Anderledes ligger Forholdet muligvis hos Hunde, hvor Sekretionen standser i de interdigestive Perioder.

En rimeligere Forklaring forekommer det Forf. at være at gaa ud fra *Ouchakoffs*²⁶⁰ og *Vineberg*^{s342} Fund, hvorefter Pepsinsekretionen udløses ved en svagere Stimulation end Syresekretionen og som Følge heraf tidligere end denne. Senere kommer Syresekretionen op paa maximal Højde og kan herved tænkes at virke direkte fortyndende paa det pepsinholdige Sekret fra Hovedcellerne.

De fundne Resultater viser tydeligt, at den subjective Følelse af, at der er noget usædvanligt, er en vigtig Indikator for, hvor vidt Insulinvirkningen er naaet. Der findes en forbløffende nøjagtig Overensstemmelse mellem dette Tidspunkt og Tidspunktet for den mest udtalte Hypoglykæmi. Man synes saaledes at blive sig Hypoglykæmien bevidst netop i det Øjeblik, den er ved at kulminere.

Blandt de til Fordøjelsesapparatet lokaliserede Symptomer, som følger Insulinpaavirkningen, er Sulten det mest fremtrædende. Det findes i 43 af de 54 Tilfælde. Iøvrigt er Insulin i den givne Dosis ledsaget af meget faa Symptomer fra Fordøjelseskanalen. Smerter optræder engang imellem, her i 8 af de 54 Forsøg, men i flere Tilfælde næppe foraarsaget af Hypoglykæmien. I 4 af de 14 Ulcustilfælde optraadte der Smerter, i de to af disse var det højst usikkert, at det skyldtes Insulinet, da Smerterne optraadte henved 2 Timer efter Injectionen. Dette er ret paafaldende, da Insulin angives at stimulere Ventriklens Motorik, hvorfor man vilde vente Optræden af Ulcussmerter. Rumlen i Underlivet optraadte i 14 Tilfælde, vist nok spontant, ikke paa Grund af Insulin. Kvalme optræder praktisk talt aldrig.

Sekretets Udseende og Mængde.

Ventrikelsekretets Aciditet og Kloridindhold udgør imidlertid kun en Del af de variable Faktorer i Ventrikelsekretionen, og det maa betones, at Paavirkning af dem ikke paa Forhaand nødvendigvis behøver at følges med Forandring i den samlede Sekretmængde eller i Pepsinets Forhold.

Dette turde i og for sig være indlysende, men det er ikke desto

mindre saare almindeligt at se Kurver, der er baseret paa Aciditets-svingninger, betegnet som fremstillende »Ventrikelsekretionens« Forløb. Uimodsigeligt er Aciditetens Forhold et af de mest markante Træk ved Sekretionsbilledet, men for at danne sig et fyldestgørende Skøn maa de øvrige variable Størrelser ogsaa tages i Betragtning.

Som oftest kan man tydeligt iagttage Variation i Udseendet af det Sekret, der ophentes i Løbet af et Par Timers Insulinpaavirkning. Ved Forsøgets Begyndelse har det ophentede Karakter af almindeligt Fastesekret, d. v. s. Mængden af Aciditeten kan variere inden for ret vide Grænser (*Rehfuss og Hawk*,²⁷⁹ *Faber, Norgaard og Holst*,⁹¹ egne Resultater, se S. 47), og Udseendet er meget varierende, ofte er det hvidligt, farveløst, med større eller mindre Tilblanding af Slim, tit noget klumpet, til andre Tider stærkt galdefarvet og uklart.

I Løbet af den første halve Time efter Injectionen sker der ingen paafaldende Forandringer, men herefter, samtidig med Aciditetsstigningen, sker der i de allerfleste Tilfælde en iøjnefaldende Forandring, idet Sekretet bliver helt klart, oftest vandklart, Slimtilblandingen ophører, og der kommer en tydelig Forøgelse af Sekretmængden. Mod Slutningen af Sekretionsperioden, naar Aciditeten er ved at falde, øges Slimtilblandingen, og Sekretet bliver uklart, eller, hvad der ofte er Tilfældet, der kommer Indløb af Galde, og Aciditeten kan synke. Dog kan Aciditeten ogsaa holde sig høj, trods Galdetilblanding.

Galdetilblanding er af flere Forfattere fundet ret hyppigt forekommende efter Insulin. (*Wiechmann og Gatzweiler*,³⁵² *Roholm*²⁸⁵ og *Heller*¹²⁹). At Duodenalregurgitation under almindelige Forhold skulde være af dominerende eller eneraadende Betydning for Ventriklens Aciditetsregulation som af *Boldyreff*³⁷ antaget, betvivles af mange (*Faber, Norgaard og Holst*,⁹¹ *Noel Mc. Lagan*²¹⁸). Paa den anden Side kan man ikke undgaa at faa det Indtryk under disse Forsøg, at Organismen skiller sig af med en excessiv høj Aciditet i Ventriklen ved Hjælp af denne Fortynding og Neutralisation, der jo uomtvistelig er af den hurtigste af de til Raadighed staaende. Det er mit Indtryk, at Galdeindløb er noget hyppigere efter Insulin end efter Histamin.

Sekretionshastigheden er meget varierende i Begyndelsen af Forsøget. I Tidsrummet mellem 30 og 60 Min. efter Insulininjectionen sker der imidlertid en tydelig Forøgelse af Sekretmængden pr. Minut, samtidig med de øvrige beskrevne Forandringer i Sekretets Udseende og Aciditet. Den ogede Sekretionshastighed aftager imidlertid hurtigere end Aciditeten, saaledes at der mod Forsøgets Slutning ophentes relativ smaa Sekretmængder af høj Aciditet, naturligvis under Forudsætning af, at Galdetilblanding ikke har ændret Forholdene.

Kurver over Sekretmængdens Forhold efter Insulin viser, at den-

nes Forløb ikke paa langt nær er saa regelmæssigt som Aciditeten. Dog viser der sig i de fleste Tilfælde en tydelig Forøgelse af Sekretionshastigheden paa det Tidspunkt, da Aciditeten begynder at stige (Fig. 14). For at få en saa exakt Forestilling som muligt om Forholdene har jeg foretaget en Beregning for samtlige 52 Tilfælde paa den Maade, at den i hver halve Time secernerede Mængde Mavesaft er beregnet. Da Forsøgene som Regel har strakt sig over 2 Timer, faas paa den Maade Værdier for 4 halve Timer (S. 82).

I Gruppe 1 ses i 1. Halvtime en Sekretmængde, der ligger paa Niveau med almindelig kontinueret Sekretion. I 2. Halvtime ses en Forøgelse af Sekretmængden til hen imod det dobbelte. I 3. Halvtime er Forøgelsen mindre og i 4. Halvtime er Begyndelsesniveauet naaet. Det mest iøjnefaldende Træk her er Forøgelsen i 2. Halvtime efter Insulininjektionen, hvor Sekretionshastigheden er ca. 2 ccm i Min. mod ca. 1 ccm ved Begyndelsen af Forsøget. Middelfejlsberegning viser, trods den betydelige Spredning af Enkeltresultaterne, at Stigningen

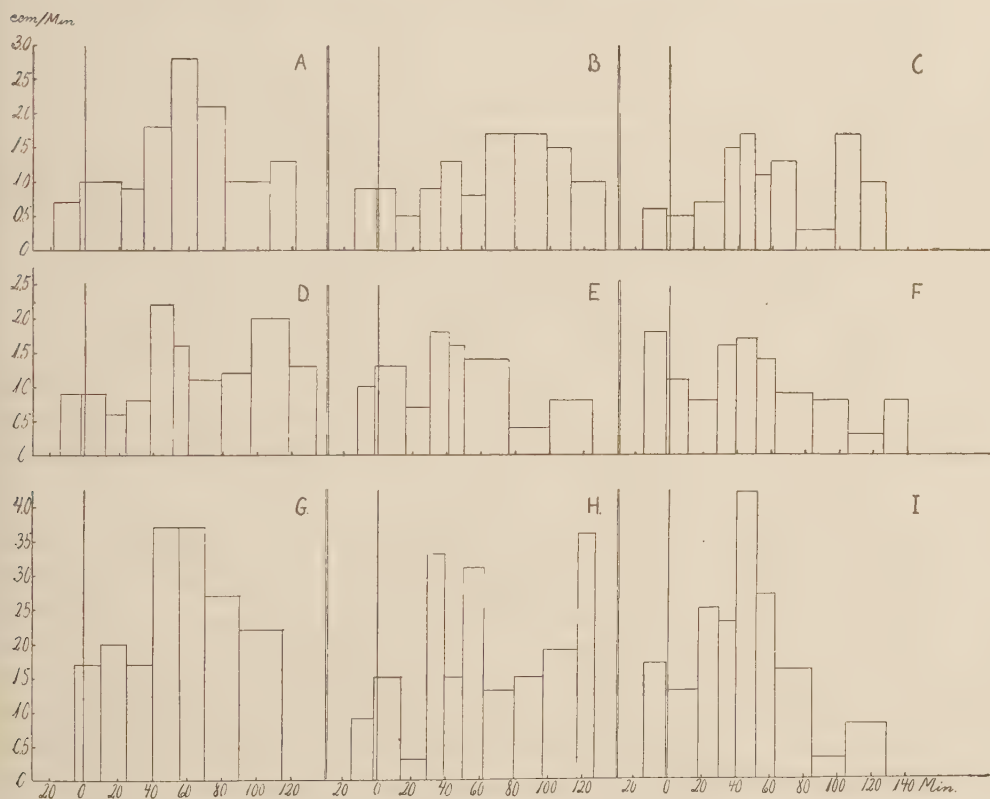


Fig. 14.

Sekretmængden hos 9 Personer efter Insulin 20 Enh. i. v.

efter al Sandsynlighed er reel (3 Gange Summen af Middelfejlen paa Middeltallene).

Forholdene hos Ulcuspatienter fremviser en Afvigelse herfra. Det ses, at Sekretionshastigheden for hele Sekretionsforløbet er gennemsnitlig større her end i den forrige Gruppe, og tillige er Stigningen større, ligeledes med Maximum i den anden Halvtime, hvor Sekretionshastigheden er gennemsnitlig 3 ccm pr. Minut. Middelfejlsberegning viser her baade, at Stigningen er reel, og at Forskellen fra den første Gruppe er reel.

Det vil erindres, at Aciditetsværdierne ikke er højere i Ulcusgruppen end i Gruppe 1., nærmest mindre. Saaledes finder man her i Reaktionsmaaden efter Insulin, at Ulcusgruppen reagerer med en Hypersekretion og ikke med en Hyperaciditet, et Resultat, der stemmer med den nyere Opfattelse af Sekretionsforholdene ved de juxta-pyloriske Ulcera.

Den lille Gruppe med anacidt fastende Sekret viser saa vekslende Forhold, at nogen rimelig Gennemsnitsværdi ikke kan udtrages. I flere Tilfælde mangler Mængdeforøgelsen i 2. Halvtime.

I Gruppen med refractær Achyli ses langt lavere Sekretionshastighed og ingen Stimulation efter Insulinpaavirkningen.

Pepsinets Forhold.

Pepsinets Forhold efter Insulin er kun i ringe Grad omtalt i Litteraturen. *Simici, Popesco og Diculesco*³¹² finder efter Insulin en forbigaaende Nedsættelse af Pepsinindholdet og derefter forøget Pepsinudskillelse, samtidig med Hyperaktiviteten af de øvrige Ventrikelfunktioner.

*Roholm*²⁸⁵ og *Boldyreff og Stewart*³⁸ finder paa lignende Maade en betydelig Stigning i Sekretets Pepsinindhold bestemt a. m. Mett, samtidig med Aciditetsstigningen.

*Ihre*¹⁵¹ har vist Pepsinets Forhold megen Interesse og finder som før nævnt, at den efter Insulin vundne Mavesaft er særlig rig paa Pepsin i Modsætning til Histaminsaften.

I mine egne Forsøg har jeg paa enhver Prove foretaget Pepsinbestemmelse a. m. Mett. Forholdene har vist sig vanskelige at udrede. Det vil huskes, at naar Talen er om Fastesekret uden Stimulation ses en tydelig Pepsinstigning, naar Aciditeten bevæger sig fra 0 eller deromkring til en lidt højere Aciditet omkring 10–20. Ved Ændringer inden for de højere Aciditetsgrader ses kun en lidet udtalt Sammenhæng mellem Pepsin og Aciditet.

Lignende Forhold iagttages ogsaa, naar det drejer sig om Mavesaft,

fremkaldt efter Insulin. Nogen veludtalt afgrænset Stigning af samme Omfang som for Aciditetens Vedkommende kan ikke altid demonstreres efter Insulin, men Pepsinværdierne er dog som Regel høje samtidig med Aciditetsforøgelsen.

Visse Forhold tyder imidlertid paa, at Insulin ogsaa stimulerer Pepsinsekretionen. Det er Side 83 omtalt, at Maximum for Pepsinværdierne under en Insulinpaavirkning opnaas gennemsnitlig netop i det Øjeblik, da Aciditeten begynder at stige, d. v. s. $\frac{3}{4}$ Time efter Insulininjectionen. Selv om Pepsinværdierne herefter ofte falder, maa det ses paa Baggrund af, at Sekretionen af Saltsyre er stærkt forøget, hvorved Pepsinkoncentrationen formindskes, mens den samlede udskilte Pepsinmængde godt kan være forøget.

Enkelte Iagttagelser skal særlig fremhæves. I et Forsøg indeholdt de første 2 Sekretprøver efter Insulinindgiften hverken Syre eller Pepsin. Næste Prøve indeholdt ikke Syre (kun en lille Stigning af Phenolphthaleintallet), men en Pepsinværdi paa 14 mm. De følgende Prøver viste samme Pepsinværdi, samt høje Værdier for fri Syre. Der findes saaledes en tydelig Pepsinstimulation, som er sat ind nogle Min. før Aciditetsstigningen.

2 andre Forsøg viser samme Forhold endnu tydeligere. Det drejede sig her om en Patient med fuldstændig Anaciditet. I 2 Forsøg lykkedes det her med Insulin at frembringe en kraftig Pepsinstigning fra 0 til 16—17 mm, uden at der fremkom nogen fri Syre, men kun en lille Stigning af Phenolphthaleintallet.

Med Hensyn til Korrelationen mellem Pepsin og Aciditet henvises iøvrigt til Tabellen S. 144 og S. 154.

KAPITEL 7

BLODSUKKERKURVEN EFTER INSULININJECTION

For nøjere at kunne vurdere og placere de enkelte Insulinsymptomer og vinde en dybere Forstaaelse af de iagttagne Fænomener er det nødvendigt at kende Blodsukkerkurvens Forløb. Der viser sig her afgørende Forskel eftersom Insulinet injiceres intravenøst eller subcutant, en Forskel som vel ikke er principiel, men som i deskriptiv Henseende og med Hensyn til de fremkaldte Virkninger er meget iøjnefaldende. Langt de fleste Forsøg er her foretaget med intravenøs Insulinindgift, hvorfor denne først skal omtales.

Gives 20 Enh. Insulin intravenøst, begynder der faa Min. efter Injectionen et Fald af Blodsukkeret, der fortsætter sig næsten lineært i Løbet af de første 30 Min. til et Minimum. Herefter afsluttes Faldet brat, og der begynder omgaaende en Stigning, der i den første Tid er mere stejl end senere. Som Helhed forløber Stigningen langsommere end Faldet, og normal Blodsukkerkoncentration naas som Regel først efter 2—2½ Times Forløb. (Se Fig. 8 og 9). Dette ejendommelige difasiske Forløb af Blodsukkerkurven er ganske i Overensstemmelse med, hvad der er fundet af *Norgaard og Hess Thaysen*.²⁵² Disse benævner den første Del af Kurven med det faldende Blodsukker »Omsættingslinien«, mens den stigende Del betegnes »Opbygningslinien«. Disse Navne vil blive brugt i det følgende.

I de allerfleste Tilfælde synes Blodsukkerfaldet at begynde omgaaende efter den intravenøse Insulininjection og som nævnt at forløbe efter en ret Linie til Minimum. Der er af og til beskrevet en initial Stigning i Blodsukkeret umiddelbart efter Injectionen. Saaledes finder *Norgaard og Hess Thaysen*²⁵² af og til efter de første 5 Min. en lille Stigning, som de mener er af nervøs Natur. *Ihre*¹⁵¹ har derimod aldrig kunnet paavise en saadan initial Stigning. I mit Materiale ses en Stigning af den beskrevne Art en enkelt Gang, men i Reglen mangler den.

Blodsukkeret naar sædvanligvis sit Minimum i Løbet af ca. 30 Min.

(jvfr. S. 76). Der er meget sjældent Tale om nogen Plateaudannelse ved Minimumsværdien, tværtimod synes Opbygningslinien i Begyndelsen at forløbe mere stejlt end senere hen. *Norgaard og Hess Thaysen*²⁵² taler her om »primær Stigning« og en mindre stejlt forløbende »sekundær Stigning«. Adskillelsen mellem disse to Dele af Opbygningslinien fandt de tydeligst hos Mænd, og den primære Stigning var endvidere desto større, jo større Blodsukkerfaldet var.

Ogsaa i nærværende Arbejdes Kurver fandtes ofte en primær Stigning, ganske vist af meget forskellig Tydelighed. Det kan bekræftes, at et relativt dybt Blodsukkerfald betinger en mere udtalt primær Stigning. Desuden viser det sig ved Forsøg paa samme Individ med forskellige Insulindoser, at den primære Stigning synes mere udtalt ved mindre Insulindoser.

Opbygningslinien forløber efter den første lidt stejlere Stigning som en langsomt stigende uregelmæssig Kurve, der endog af og til kan udvise smaa Fald. Normalt Blodsukker naas relativt sent, oftest ca. 2—2½ Time efter Insulininjectionen; een Gang har det været normalt 45 Min. efter og et Par Gange 87 og 88 Min. efter, mens det en enkelt Gang endnu ikke har været normalt efter 165 Min. Forløb. Blodsukkeret har i de fleste Tilfælde været kontrolleret i ca. 2 Timer efter Injectionen, ofte længere, enkelte Gange lidt kortere. Det er umuligt at angive et bestemt Tidsrum efter Injectionen, hvorefter normalt Blodsukker kan ventes, men som sagt maa det paapeges, at mens Faldet fuldbyrdes i Løbet af ca. ½ Time, varer Stigningen betydeligt længere. Det maa bemærkes, at de subjective Symptomer paa Insulinpaavirkning oftest svinder, længe før Blodsukkeret atter er blevet normalt.

*Mc. Cormick, Macleod, Noble og O'Brien*²¹⁷ fandt ved Forsøg paa Kaniner, at Blodsukkerfaldet i Løbet af de første 30 Min. næsten er det samme ved forskellige intravenøse Insulindoser. Herefter er der stærkere Spredning af Kurverne; der er ikke nogen sikker Relation mellem Dosis' Størrelse og den Hastighed, hvormed Kurverne naar tilbage til normalt Blodsukker.

Blodsukkeret hævede sig betydeligt langsommere hos glykogenfattige end hos glykogenrige Dyr, ligesom de første var mere insulinfølsomme end de sidstnævnte.

Mine Forsøg med varierende, intravenøse Insulindoser viser ligeledes næsten ensartede Omsætningslinier. Derimod findes ved de større Insulindoser en Tendens til et dybere Fald af Blodsukkeret og en langsommere Tilbagevenden til normalt Niveau som vist paa Fig. 17, 18 og 19. Der er dog absolut ingen Proportionalitet mellem Dosis'

Størrelse og Blodsukkerets Udsving, idet en Dosis paa f. Eks. 4 Enh. i. v. kan fremkalde et næsten lige saa dybt Blodsukkerfald som 20 Enh. I Forhold til Dosis' Størrelse giver de smaa Doser den største Virkning.

Subcutan og intramuskulær Insulininjection, der saa langt er den mest anvendte, er almindelig kendt i sine Virkninger og sine Symptomer. Her skal blot anføres, at subcutane Insulindoser af samme

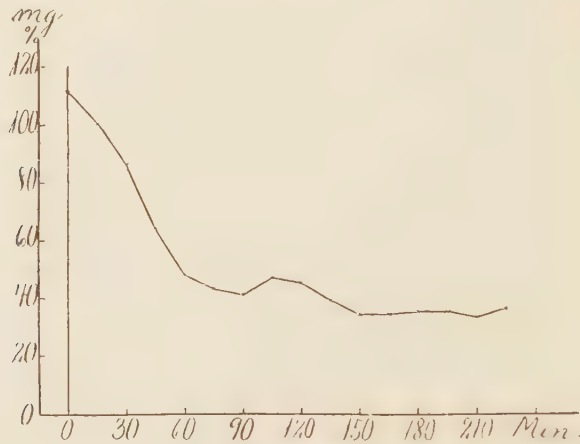


Fig. 15.

Gennemsnit af 10 Blodsukkerkurver fra Patienter under Insulinomabehandling.
Forskellige, men comagivende Insulindoser, intramuskulært injiceret.

Størrelsesorden som de her anvendte intravenøse Doser *ikke* giver nogen difasisk Kurve og i Reglen ikke giver Anledning til hypoglykæmiske Tilfælde, i det mindste ikke inden for det første Par Timer efter Injectionen. (Se Fig. 20).

Gives derimod massive Insulindoser intramuskulært (og formodentlig ogsaa subcutant) genfindes det difasiske Forløb i en lidt ændret Skikkelse. Fig. 15 gengiver en Gennemsnitskurve for Blodsukkerkurver, stammende fra Insulinomabehandling. De anvendte Doser er givet intramuskulært, har været af forskellig Størrelse, men saaledes afpasset, at der fremkaldtes Coma. Man finder her et Fald i Løbet af den første Time og herefter en Drejning af Kurven, saaledes at Blodsukkeret holder sig næsten konstant eller svagt faldende i den følgende Tid til Afbrydelsen af Coma. Man lægger Mærke til, at der derimod ikke er Tale om spontan Stigning af Blodsukkeret.

Hos Diabetikere med forøjet Blodsukker fremkalder intravenøs

Insulinindgift ikke nogen almindelig difasisk Blodsukkerkurve. Medens Opbygningslinien hos normale begynder efter ca. 30 Min. Forløb, fortsætter hos en Diabetiker Blodsukkerfaldet flere Timer efter en intravenøs Insulininjection (Fig. 25). Først naar Blodsukkeret nærmer sig absolut hypoglykæmiske Værdier, frembyder Kurven en reaktiv Stigning, der minder om Forholdet hos normale, men dog ikke har nær saa stejlt et Forløb, snarere er der her Tale om Plateaudannelse. Ganske vist maa man hos en Diabetiker anvende større Insulindoser for overhovedet at komme ned paa hypoglykæmiske Værdier, saa Forholdene lader sig ikke helt sammenligne.

Som tidligere nævnt findes der et bestemt Symptom, der udmærker sig ved at være hyppigt forekommende, at kunne angives nøjagtigt og at være knyttet nøje til Blodsukkerkurvens Faser, nemlig Individets subjective Følelse af at være paavirket. Denne Følelse kan ytre sig forskelligt hos forskellige Individier, der kan være Tale om Svimmelhed, Varmefornemmelse, Træthedsfølelse, Følelsen af at være »sær i Hovedet«, Hjertebanken. Ogsaa Styrkegraden kan være meget forskellig, lige fra en kort Utilpashedsfornemmelse til en stærk Paavirkethed, saa Patienten ligger i en Døs, badet i Sved. Det mest karakteristiske Træk for den subjective Følelse er den Pludselighed, hvormed den sætter ind. Man kan et Par Min. i Forvejen have talt med den paagældende Person, der erklærer at føle sig fuldstændig naturlig tilpas, og kort efter kommer der saa pludselig et eller flere af de nævnte Symptomer. Tidspunktet for Paavirkethedsfølelsen kan i Reglen meget nøje opgives og er gennemsnitlig 30 Min. efter intravenøs Injection af 20 Enh. Insulin. Dette Øjeblik falder som nævnt S. 79 nøje sammen med Omsætningsliniens Overgang i Opbygningslinien ved Blodsukkerets Minimum. Som tidligere anført ligger Blodsukkerets Minimum gennemsnitlig ved ca. 39 mg%, svingende mellem 50 mg% og 30 mg%, og det synes som Følge heraf umuligt at sætte Paavirkethedsfølelsen i Forbindelse med nogen nøje afgrænset Blodsukkerværdi. Der kan selvfølgelig ikke være Tvivl om, at Blodsukkeret maa synke under et bestemt Niveau, for at Symptomerne udløses, men om Blodsukkeret naar til 50 mg% eller 20 mg% har ingen Betydning for Symptomernes Styrke. Det er Blodsukkerkurvens Vendepunkt og ikke Opnaaelsen af et bestemt Blodsukkerniveau, der har den største Betydning for Insulinsymptomernes Fremkomst ogsaa rent tidsmæssigt.

Hermed være ikke sagt, at alle hypoglykæmiske Symptomer udløses i det nævnte Øjeblik. Ifølge *Nordsted, Norgaard og Hess Thaysen*²⁵⁵ begynder Blodtryks- og Pulsforandringerne kort efter en intravenøs Insulininjection og naar Maximum samtidig med Blodsukkerminimum. Andre Fænomener, navnlig Sultfølelsen, optræder paa et

betydelig senere Tidspunkt. medens Blodsukkeret er stigende. Aciditetsforøgelsen indfinder sig, som tidligere nævnt, gennemsnitlig 14 Min. senere, tilsyneladende med en vis Latenstid.

De hypoglykæmiske Symptomers Genese

Man har ofte søgt at forklare visse af de hypoglykæmiske Symptomer som foraarsaget af Adrenalin. Saaledes tænker *Brems og Holten*⁴⁵ sig Blodtryksstigningen fremkaldt af Insulinet ved en central Irritation af nn. splanchnici. Angrebepunktet for denne centrale Irritation lokaliseres til medulla oblongata eller diencephalon. *Nordsted, Norgaard og Hess Thaysen*²⁵⁵ udskiller af det hypoglykæmiske Symptomkomplex nogle Symptomer, nemlig Blegthed, Blodtryksforandringer og Pulsacceleration samt den primære Blodsukkerstigning, som rimeligvis foraarsages af en af Hypoglykæmien fremkaldt Adrenalinsekretion.

At der virkelig finder en Adrenalinsekretion Sted under Insulinhypoglykæmi er sandsynliggjort gennem de kendte Forsøg af *Cannon, Mc. Iver og Bliss*,⁵¹ som anser Blegthed, hurtig Puls, Pupildilatation og Sved efter Insulinindgift for at være Tegn paa Sympaticuspaavirkning. Undersøgelserne foretoges paa denerveret Hjerte, dels paa chloralbedovede, dels paa ikke narkotiserede Katte. Herved fandtes, naar Blodsukkeret falder efter Insulin, et »kritisk Punkt«, hvor det denerverede Hjerte begynder at slaa hurtigere. Hos ikke bedovede Dyr fandtes dette Punkt ved 70—80 mg%, hos chloralnarkotiserede Dyr ved 70—110 mg%. Denne Hjerteacceleration indtræder for andre Tegn paa sympatisk Aktivitet, men udebliver dersom Binyrerne er fjernet eller den ene fjernet og den anden denerveret. Hjerteaccelerationen skyldes altsaa forøget Adrenalinsekretion som Svar paa nervose Impulser, og naar den indfinder sig, aftager Blodsukkertaldets Hastighed. De paagældende Forfattere er af den Mening, at den Mekanisme, som beskytter Organismen mod farlige Følger af Blodsukkerfald, sætter ind paa 2 Stadier: et første Stadium, hvor sympatisk Aktivitet med Sekretion af Adrenalin sætter ind og mobiliserer Glucose fra Leveren, og et andet Stadium, hvor det første Stadiums Virkninger »are intensified and augmented in convulsive seizures«.

*Kugelman*¹⁸⁵ omtaler Blodsukkerkurvens Forløb efter intravenøs Injection af Insulindoser paa henholdsvis 5 og 30 i. Enh. I begge Tilfælde synker Blodsukkeret i Lobet af 30 Min. til sin laveste Værdi, der er næsten ens i begge Tilfælde. I første Tilfælde stiger imidlertid Blodsukkeret i Lobet af de næste 60 Min. til normal Højde eller derover, mens i andet Tilfælde Stigningen er langsommere. *Kugelman*¹⁸⁵

finder en Blodtryksstigning, saasnart Blodsukkerværdierne kommer under 60 mg%, ellers ikke. Samtidig med Blodtryksstigningen indfinder de øvrige Insulinsymptomer sig, først Hjertefænomener og kort efter Sved, Svaghedsfølelse og Sult. Desuden finder han i første Fase et Fald i Leucocytaltallet med normal indbyrdes Fordeling af de hvide Blodlegemer, medens der i den 2. Fase findes en Hyperleucose med betydelig relativ Lymfocytstigning.

De nævnte Forhold tages som Bevis for, at Hypoglykæmien medfører en forøget Adrenalinsekretion. *Kugelmann*¹⁸⁵ betoner dog udtrykkeligt, at ikke alle Hypoglykæmiens Symptomer skyldes Adrenalin, f. Eks. ikke Sulten og Muskelhypotonien.

Endelig nævner *Kugelmann*,¹⁸⁵ at mange af de forhaandenværende modstridende Oplysninger om Insulinvirkningen kan skyldes, at der ikke er skelnet mellem Undersøgelse i de første 30 Min. og Undersøgelsen paa et langt senere Stadium.

At der under Insulinpaavirkning findes en sekundær Adrenalinsekretion synes saaledes sikkert; men Spørgsmaalet er ikke udtømt hermed. Man maa antage, at ogsaa en parasympatisk Stimulation finder Sted. De svenske Forfattere *Welin og Frisk*³⁴⁹ og *Ihre*¹⁵¹ nævner saaledes Insulinpaavirkning som medførende Stimulation af Ventrikulens Vagusinnervation. Ogsaa Svedsekretionen efter Insulin maa opfattes som værende foraarsaget af en Stimulation af det parasympatiske Apparat, i hvert Fald stimuleres Svedsekretionen som bekendt af Pharmaka, der betragtes som cholinergiske (stimulerer Parasympaticus), og hæmmes af Atropin, mens Adrenalin hos Mennesket er uden Virkning paa Svedsekretionen.

Ikke alene det vegetative men ogsaa det somatiske Nervesystem er paavirket, baade det sensitive og det motoriske. Allerede ved let og moderat Paavirkning viser Forandringerne af Sensoriet sig ved Sult, Svimmelhed, Træthed og Søvnighed, stigende til Bevidstløshed ved svær Paavirkning, medens de motoriske Forandringer viser sig ved først Hypotoni af Muskulaturen, senere motorisk Uro og eventuelt Kramper. Under svær Insulinpaavirkning kan ogsaa findes Tegn paa Paavirkning af de basale Ganglier.

Af det anførte fremgaar, at man under Insulinhypoglykæmi maa regne med en kraftig Paavirkning af det centrale og perifere Nervesystem og muligvis med kompensatorisk Sekretion af andre Hormoner. Man maa under Discussion af Insulinfænomenerne stadig have denne komplekse Natur af Insulinvirkningerne for Øje og med stor Varsomhed udtale sig om, hvorvidt dette eller hint Symptom er af »sympatisk« eller »parasympatisk« eller eventuelt af »somatisk« Oprindelse.

„Det kritiske Punkt“.

I Forbindelse med ovenstaaende skal omtales, at der i Litteraturen om Insulin ofte har været Tale om et »kritisk Punkt«, hvorunder Blodsukkerets Niveau skal synke for at de forskellige Virkninger af Insulin skal udløses. Det maa straks bemærkes, at der hos forskellige Undersøgere ofte er Tale om forskellige Virkninger af Hypoglykæmien. Hos *Cannon, Mc. Iver og Bliss*⁵¹ drejer det sig om Pulsaccelerationen, indirekte antagelig om Adrenalinsekretionen og den udløsende Zone findes hos ikke bedøvede Katte til 70—80 mgr%, hos narcotiserede ved 70—110 mgr%.

*Kugelmann*¹⁸⁴ finder Blodtrykstigning, saasnart Blodsukkerværdierne efter Insulin kommer ned under 60 mgr%, ellers ikke.

*La Barre og Cespèdes*¹⁸⁹ finder paa Hunde for Ventrikelsekretionens Vedkommende, at Sekretionsforøgelsen begynder i det Øjeblik, da Blodsukkeret naaer Værdier omkring 75 mgr%. Den forøgede Sekretion vedvarer i 40—50 Min. og aftager derefter efterhaanden til Trods for, at Blodsukkeret undertiden endnu paa dette Tidspunkt er lavt (48—56 mgr%).

*Nordsted, Norgaard og Hess Thaysen*²⁵⁵ finder saa store Variationer i Blodsukkerværdierne ved de enkelte hypoglykæmiske Symptomers Opstaaen, at de giver Afkald paa at paavise en Tærskel for Blodsukkerkoncentrationen. Dog anfører de, at i det overvejende Antal af Undersøgelserne indfinder Symptomerne sig først, naar Blodsukkerkoncentrationen er sunket til hypoglykæmiske Værdier, d. v. s. under 70—65 mgr%. Det drejer sig her som nævnt om Symptomerne i Almindelighed, ikke om noget specielt Symptom.

*Roholm*²⁸⁵ mener, at Tærskelværdien for Udlosningen af Ventrikelsekretionen ligger ved et Blodsukker paa 40—50 mgr%.

I Modsætning til de anførte benægter *Meythaler og Kleineidam*,²³⁶ at der overhovedet findes noget »kritisk Punkt« i den nævnte Betydning. De finder, at Blodsukkerfaldet efter Insulin intravenøst ikke foregaar efter en ret Linie, men ved hyppige Blodsukkerundersøgelser frembyder en Række flygtige Blodsukkerforhøjelser, hver for sig ledsaget af Forøgelse af Pulsfrekvensen. De ser heri Udtryk for en kompensatorisk Adrenalinregulation, der indtræder, saa snart et Blodsukkerfald er begyndt. Dog taler de om et »kritisk Punkt«, efter hvilket Blodsukkeret stiger kontinuerligt til normale Værdier, det vil øjensynlig sige det samme, som ellers her kaldes for Blodsukkerminimum.

Mine Erfaringer for Ventrikelsekretionens Vedkommende er, at det er vanskeligt at angive noget bestemt Niveau, under hvilket Blodsukkeret skal falde for at Sekretionen skal udløses; jeg har dog aldrig (hos Ikkediabetikere) set Stimulation af Sekretionen ved Blodsukker

over ca. 65 mgr%. Derimod udgør Blodsukkerets Minimum, Kurvens Vendepunkt, et Punkt, hvis Relation til Sekretionsforløbet og de øvrige Insulinsymptomer er umiskendelig. Dette Blodsukkerminimum svinger fra ca. 20 til ca. 60 mgr% i mine Forsøg og kan altsaa ikke betegnes som værende nogen nøje defineret Tærskel, men er ret skarpt tidsmæssigt bestemt, nemlig til ca. 30 Min. efter intravenøs Insulininjection (se iøvrigt S. 79) og kunde for saa vidt godt betegnes som det »kritiske Punkt«.

Den Arbejdshypotese, man saaledes danner sig, er følgende:

Efter en intravenøs Insulininjection af moderat Størrelse, omkring 20 Enh., indtræder straks et næsten lineært Blodsukkerfald som Udtryk for den af Insulin bevirkede Fjernelse af Glucose fra Blodet. Efter et som Regel skarpt udtalt Minimum i Nærheden af 30 Min. efter Injectionen begynder en Stigning af Blodsukkeret, som er bestemt som Resultanten af Organismens kompensatoriske Foranstaltninger og den stadig varende Insulinpaavirkning. Alle subjective og de fleste objective Symptomer begynder samtidig med eller efter Blodsukkerets Vendepunkt. Det følger af det nævnte, at Hovedparten af de hypoglykæmiske Symptomer ved moderate Insulindoser udfolder sig under stigende Blodsukker, hvorfor det næppe er Blodsukkerspejlet som saadant, der direkte er afgørende for Sværheden af Symptomerne. Snarere kan man tænke sig, at det lave Blodsukker fremkalder en udbredt Irritation flere Steder i Nervesystemet, og at denne Irritation, engang fremkaldt, vedvarer til normale Forhold igen er tilvejebragt i Organismen. Den nervøse Irritation maa i sig selv antages at have til Formaal at genoprette normale Tilstande i Organismen, særligt let forstaaeligt er dette, hvad Glykogenmobiliseringen angaar.

Ved subcutan eller intramuskulær Insulinindgift er det især Om-sætningslinien, der er ændret, d. v. s. Blodsukkerfaldet foregaar langsommere, hvilket utvunget kan forklares ved den langsommere Resorption af Insulinet. At store Doser medfører, at Blodsukkeret efter det første bratte Fald holder sig lavt gennem længere Tid forklares naturligt, naar man antager, at de kompensatoriske Kræfter i Organismen netop kan holde Insulinvirkningen i Skak, men ikke formaar at hæve Blodsukkeret. Ogsaa her maa betones, at de iagttagne kliniske Symptomers Styrke ikke er proportional med Størrelsen af Blodsukkerfaldet. Et Individ kan være fuldstændig upaavirket ved et Blodsukker paa mindre end 20 mgr%, mens svære Symptomer som Bevidstløshed kan forekomme, naar Blodsukkeret ligger omkring 50 mgr%.

Det er snarere den Tid, hvorunder et lavt Blodsukker har virket paa Nervesystemet, der er afgørende for Virkningen, end den mere eller mindre lave Blodsukkerværdi i et givet Øjeblik.

KAPITEL 8

ENKELTHEDER VED INSULINVIRKNINGEN PAA VENTRIKELSEKRETIONEN

Flere Forfattere har set en initial Hæmning af Sekretionen. Saaledes angiver *Mahler*,²²⁴ at der efter Insulin først kommer et ringe Fald af Aciditet og Sekretionsmængde, men derefter ca. 45 Min. senere, stærk Stigning af begge, samtidig med de hypoglykæmiske Symptomer.

*Meyer*²³⁴ finder ligeledes en initial Hæmning af Sekretionen, der efter 75 til 90 Min. Forløb afløses af en betydelig Stigning af Sekret og Syreproduktionen. *Dobreff*⁷⁷ finder efter subcutan Insulininjection i Begyndelsen en Hæmning, der efter ca. 40 Min. Forløb giver Plads for en meget stærk og langvarig Sekretion af Mavesaft.

Simici, Popescu og Diculesco,³¹² der har fundet lignende Forhold, mener, at Insulin fremkalder en forbigaaende Irritation af Ventriklens sympatiske Nerver, hvilket viser sig ved Nedsættelse af Aciditet og Pepsinindhold samt Hæmning af Motoriken. Efter 15- -30 Min. Forløb dominerer imidlertid en stimulerende Virkning paa det parasympatiske System, hvilket giver forøget Sekretmængde, forøget Syre- og Pepsinindhold og Hypermotilitet. Muligvis kommer der ogsaa en forøget Blodfylde i Ventriklens mucosa paa Grund af Kardilatationen, hvilket ogsaa skulde give Anledning til Hypersekretion.

Endelig finder *Roholm*,²⁸⁵ at der efter intravenøs Insulininjection i Løbet af de første 20 Min. optræder en ringe Stigning af Sekret- og Syremængde, derefter et let Fald og endelig ca. 30 Min. efter Injectionen en kraftig Stigning af begge.

Modsat de nævnte Forfattere betoner *Boldyreff og Stewart*³⁸ udtrykkeligt, at de ikke finder nogen initial Hæmning af Sekretionen, men blot en Latensperiode, der afhænger af Indgiftsmaaden, saaledes er den kun 10 Min. eller mindre efter subcutan Indgift.

*Heller*¹²⁹ finder, at Ventrikelvirkningen sætter ind efter 20—40 Min. Forløb ved intravenøs Indgift, efter 60- 80 Min. ved subcutan. *Hofstein*¹³⁹ angiver en Latenstid paa mindst 1 og højst 2 Timer efter

intramuskulær Injection. *Livieratos og Tselios*²⁰⁸ angiver, at Virkningen optræder 10—20 Min. efter Injectionen uden at skelne mellem Virkningen af subcutan eller intramuskulær Indgift. *La Barre og Cespèdes*¹⁸⁹ angiver, at Hypersekretionen begynder 30—40 Min. efter en intravenøs Insulininjection.

*Ihre*¹⁵¹ har som allerede nævnt fundet, at Ventrikelvirkningen indtræder mellem 20—40 Min. efter intravenøs Insulinindgift, og at Sekretionsimpulsen synes at falde sammen med Blodsukkerets laveste Punkt, der findes gennemsnitlig 35—40 Min. efter Injectionen. *Brühl*¹⁴⁶ finder, at Virkningen indtræder 30 Min. efter intravenøs Injection, sjældnere 20 eller 40 Min. efter denne. Hos Patienter med Leverlidelser er Latenstiden derimod forlænget til ca. 50 Min. efter intravenøs Injection.

Som nævnt S. 79 har jeg fundet, at Aciditetsstigningen gennemsnitlig indtræder 44 Min. efter Insulininjection med en Spredning paa ± 10 , d. v. s. at man i ca. $\frac{2}{3}$ af Tilfældene kan vente at finde Stigningen mellem 34 og 54 Min. efter Injectionen.

Det initiale Aciditetsfald kan af og til ses, men det er altid vanskeligt at afgøre, om det er en spontan Aciditetssvingning, og noget regelmæssigt optrædende Fænomen er det ikke.

Stimulationens Varighed.

Om Varigheden af Insulins Ventrikelvirkning foreligger forskellige Angivelser. *Heller*¹²⁹ angiver, at den endnu vedvarer 2—3 Timer efter Injectionen. *Dobreff*⁷⁷ finder, at Virkningen hos Mennesker vedvarer endnu efter 3—3½ Times Forløb og hos Hunde op til 8 Timer efter Injectionen. *Boldyreff og Stewart*³⁸ angiver, at Virkningen varer fra 1—6 Timer efter Injectionen, alt efter Dosis' Størrelse. *La Barre og Cespèdes*¹⁸⁹ angiver, at Hypersekretionen efter intravenøs Insulininjection varer 40—50 Min. og derefter aftager, trods det, at Blodsukkeret endnu kan være sub normalt paa det Tidspunkt. Aciditetsforøgelsen varer ca. 1½ Time. (Forsøg paa Hunde.)

Ogsaa ved mine Forsøg har det vist sig, at der maa skelnes mellem Forøgelsen af Sekretionshastigheden og Aciditetsstigningen. Som det fremgaar af Tabellen S. 82 er Sekretmængden størst fra 30—60 Min. efter Insulininjectionen og aftager herefter, saaledes at den er praktisk talt normal mellem 90 og 120 Min. efter Injectionen. Aciditeten derimod, som begynder at stige ca. $\frac{3}{4}$ Time efter Insulininjectionen og naar sit Maximum ca. $\frac{1}{2}$ Time senere, vedbliver som oftest at holde sig lidt forhøjet, selv efter at Sekretionshastigheden er blevet normal og gradvis ændres Sekretet til normalt fastende Ventrikelsekret med

Aciditeten beliggende inden for dettes (ret vide) Grænser, jvfr. S. 51. Efter 120 Min. Forløb er Aciditeten som Regel dog lidt højere end ved Forsøgets Begyndelse.

Forholdene minder om, hvad *Bolton og Goodheart*⁴² har fundet hos Katte ved Stimulation med Pilocarpin. Disse Forff. saa en kortvarig Stigning af Sekretmængden, mens Aciditeten, naar Stigningen er naaet, fortsat holdt sig høj, trods aftagende Sekretmængde. Forklaringen antages at være, at den større Sekretmængde i Begyndelsen medfører en Udvaskning af Ventrikelvæggen for Mucus, hvorefter der ikke finder nogen Fortynding Sted af den senere secernerede Saft, der derfor fremtræder med sin fulde Aciditet. Denne Forklaring forudsætter Teorien om, at Mavesaften primært secernerer med sin maximale Aciditet. (*Pavlovs Hypotese.*)

De Forhold, jeg har fundet, kan forklares paa samme Maade.

Insulinvirkningens Reproducerbarhed.

Reaktionen fra Ventriklens Side paa en bestemt intravenøs Insulindosis synes ret konstant ved Gentagelse. I 8 Forsøg er samme intravenøse Insulindosis givet til samme Person to forskellige Dage (se Fig. 16). Der fandtes god Overensstemmelse baade med Hensyn til Kurvens Form og til de absolutte Værdier, der opnaas. Naturligvis bliver det aldrig samme Kurve, der opnaas to Gange, men det ses, at med Hensyn til de Karakteristika for Aciditetskurven, der har været omtalt i det foregaaende, er der ret god Overensstemmelse fra Gang til Gang. Personer, der frembyder en kraftig Virkning den ene Dag, udviser ogsaa kraftig Virkning ved næste Forsøg, og en mindre udtalt Virkning lader sig ligeledes reproducere.

Uligheder kan opstaa, idet det fastende Sekrets Aciditet kan variere fra Dag til Dag, som det hyppigt er Tilfældet (*Bennett og Ryle*²⁹ og egne iagttagelser). Det Niveau, som Aciditeten hæver sig til, synes derimod ret konstant for den enkelte, men varierende for forskellige Personer. Ogsaa Tendensen til et hurtigt Fald, efter at Toppunktet er naaet, ses at kunne reproducere. Forsøg 141—142 (Fig. 17) viser Eksempel paa, at en svag, næsten manglende Insulinvirkning ligeledes kan gentage sig.

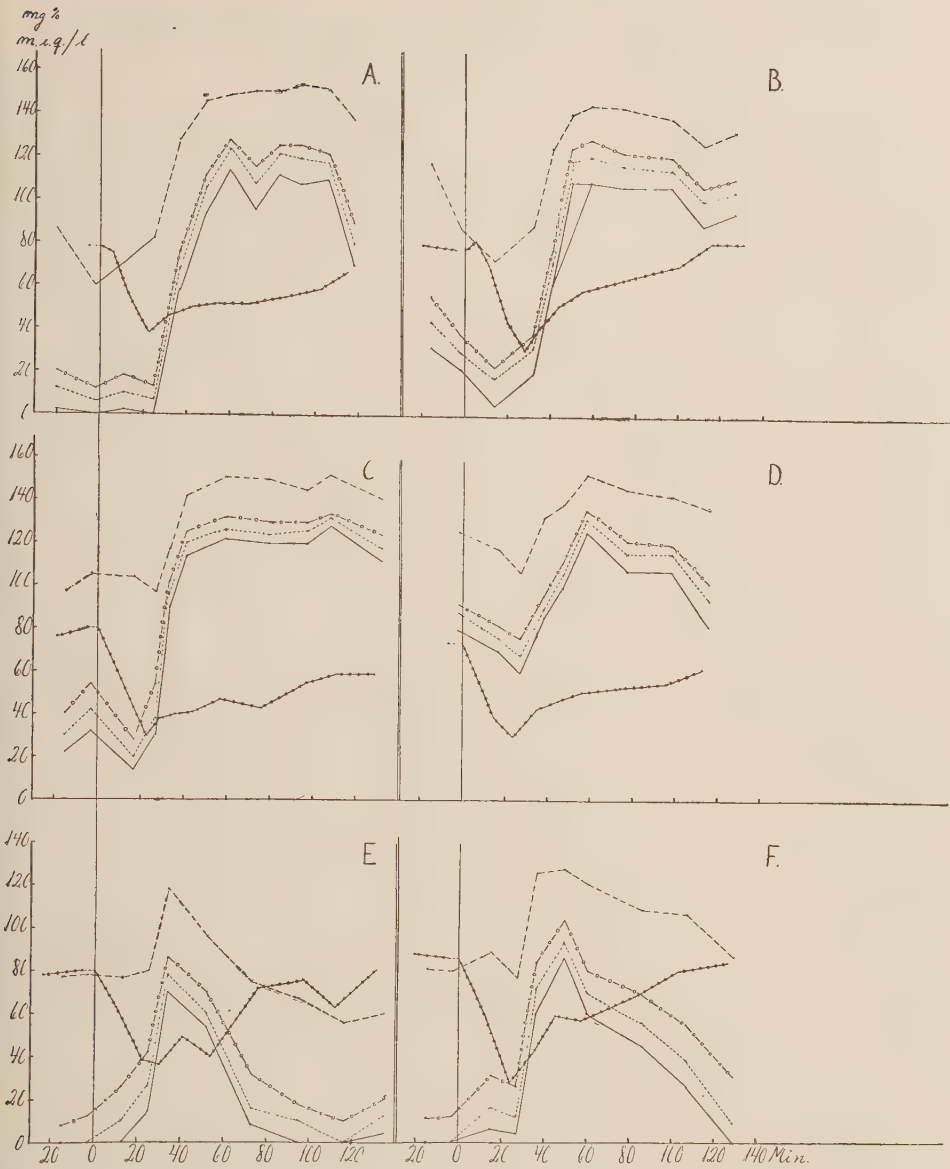


Fig. 16.

Reproducerbarheden af Insulinvirkningen paa Ventrikelsekretionen.
Insulin 20 Enh. i. v. 2 forskellige Dage.

Forsøgsperson VII: A og B. Forsøg Nr. 16—17.
» XII: C og D. » » 31—33.
» XLIII: E og F. » » 110—111.

Signaturforklaring som paa Figg. 6 og 7. Tiden er regnet fra Insulinindgiften.

Virkningen paa Ventrikelsekretionen af varierende Insulin-doser hos samme Individ

Den i næsten alle Forsøgene anvendte Dosis, 20 Enh. i. v., er en ret stor Dosis, som i Almindelighed medfører et kraftigt Blodsukkerfald og som vist en betydelig Stimulation. *Hofstein*¹³⁹ finder, at Stimulationen i nogen Grad afhænger af Dosis Størrelse, saaledes at større Doser virker mere, men Spørgsmaalet er iøvrigt ikke nærmere belyst i Litteraturen.

Figureerne viser, at der synes at være en om end ringe Afhængighed mellem Insulindosis' Størrelse og Virkningen paa Ventrikelsekretets Aciditet, men at Virkningen langt fra er proportional med denne. En mindre Insulindosis, f. Eks. 12 int. Enh., ja, endog blot 4 Enh. i. v. er i Stand til at give en typisk Reaktion fra Aciditetens Side. Dette hænger rimeligvis sammen med det Forhold, at disse mindre Insulindoser er i Stand til at give et tydelig markeret Blodsukkerfald, der som tidligere nævnt inden for de undersøgte Grænser ikke er proportionalt med Dosis' Størrelse, men relativt størst ved smaa Insulindoser. (Fig. 17, 18 og 19.)

I Forsøgene 30 — 29 — 28 findes Blodsukkerminimum efter 4 Enh. ved 46 mg%, efter 8 Enh. ved 34 mg% og efter 20 Enh. ved 36 mg%. Ophbygningslinien viser større Forskelle. 60 Min. efter Injectionen er Blodsukkeret i 1. Tilfælde 84 mg%, i 2. 63 mg% og i sidste Tilfælde 52 mg%. Virkningen paa Ventrikelsekretets Aciditet er i 1. Tilfælde svag, i 2. Tilfælde derimod tydelig og i sidste Tilfælde endnu lidt kraftigere, omend paa ingen Maade proportionalt med den $2\frac{1}{2}$ Gang større Insulindosis end i 2. Tilfælde.

I Forsøg 63 — 62 — 64 er Blodsukkerminimum henholdsvis 38, 50 og 34 mg% ved Insulindoserne 12, 20 og 32 Enh. Efter 60 Min. Forløb er Blodsukkeret henholdsvis 68, 67 og 50 mg%. Stimulationen er næsten ens i de 3 Tilfælde.

Forsøg 26, 25 og 24 viser Insulindoser paa 4, 8 og 20 Enh. Minimum paa 42, 46 og 23 mg%. Efter 60 Min. Forløb er Blodsukkeret henholdsvis 75, 64 og 49 mg%. I alle Tilfælde ses kraftig Forøgelse af Aciditeten, næsten ens ved de 2 sidste Doser.

Kurverne fra Forsøg 105, 106, 104 og 103 viser Insulindoser paa 4, 8, 12 og 20 Enh. intravenøst. Minimum af Blodsukkeret ved henholdsvis 67, 41, 40 og 19 mg%. Efter 60 Min. er Blodsukkeret henholdsvis 72, 80, 70 og 51 mg%. I første Tilfælde ses ingen sikker Aciditetsligning, i de øvrige Tilfælde findes Aciditetsforøgelse, der er næsten ens for alles Vedkommende.

Kurverne fra Forsøg 22 og 23 viser ved Insulindosis paa 20 og 32

Virkningen paa Ventrikelsekretionen af forskellige Insulindoser.

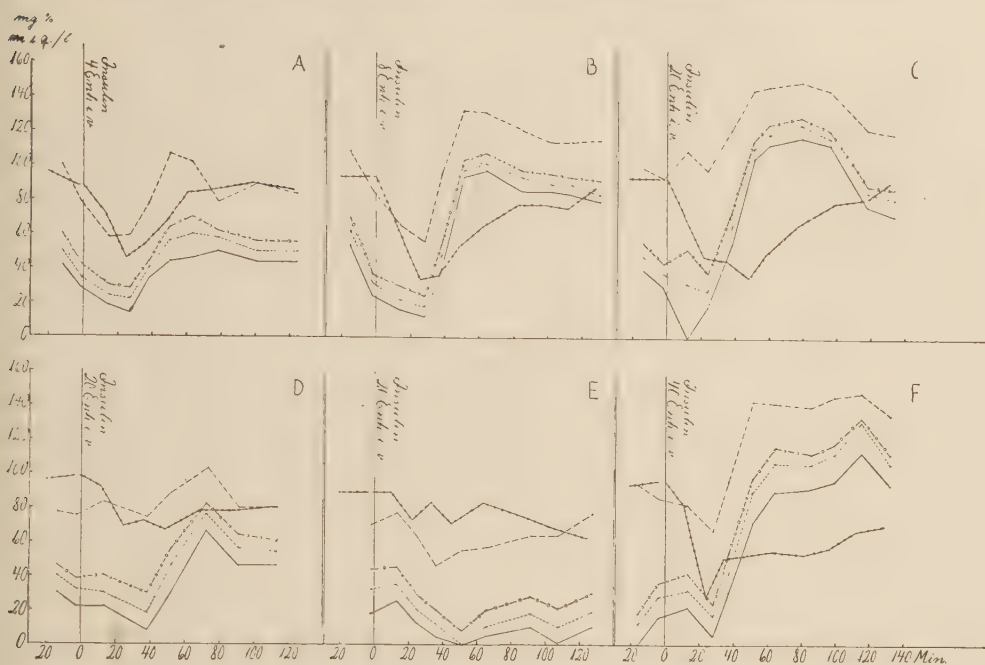


Fig. 17.

Forsøgsperson XI: A, B og C. (Forsøg Nr. 30—29—28.)

» LVI: D, E og F. (» » 141—142—143.)

Enh. Blodsukkerminimum ved 46 og 36 mg%. Efter 60 Min. er Blodsukkeret 67 resp. 53 mg%. I begge Tilfælde ses en kraftig, næsten ensartet Aciditetsstigning.

Kurverne fra Forsøg 141, 142 og 143 viser et allerede omtalt Tilfælde. Der er brugt Insulindoser 20, 20 og 40 Enh.intravenøst. Blodsukkerminimum var i de tre Tilfælde henholdsvis 67, 71 og 28 mg%. Efter 60 Min. Forløb fandtes Blodsukkeret til henholdsvis 73, 81 og 55 mg%. I første Tilfælde fremkom en lille, tvivlsom Aciditetsstigning, betydelig mindre end Tilfældet plejer at være efter den nævnte Insulindosis hos Personer med surt Fastesekret. Forsøget blev derfor gentaget med samme Insulindosis, og nu fremkom der afgjort ingen Aciditetsstigning. Herefter gaves den dobbelte Insulindosis, og denne Gang saas en ganske typisk Aciditetsforhøjelse. Tillige bemærkes, at Patienten de første 2 Gange var fuldstændig upaavirket af Insulin, men tredie Gang frembød de sædvanlige Symptomer paa Insulinisme. Man maa som tidligere nævnt i dette Tilfælde se en normal Reaktions-

Virkningen paa Ventrikelsekretionen af forskellige Insulindoser.

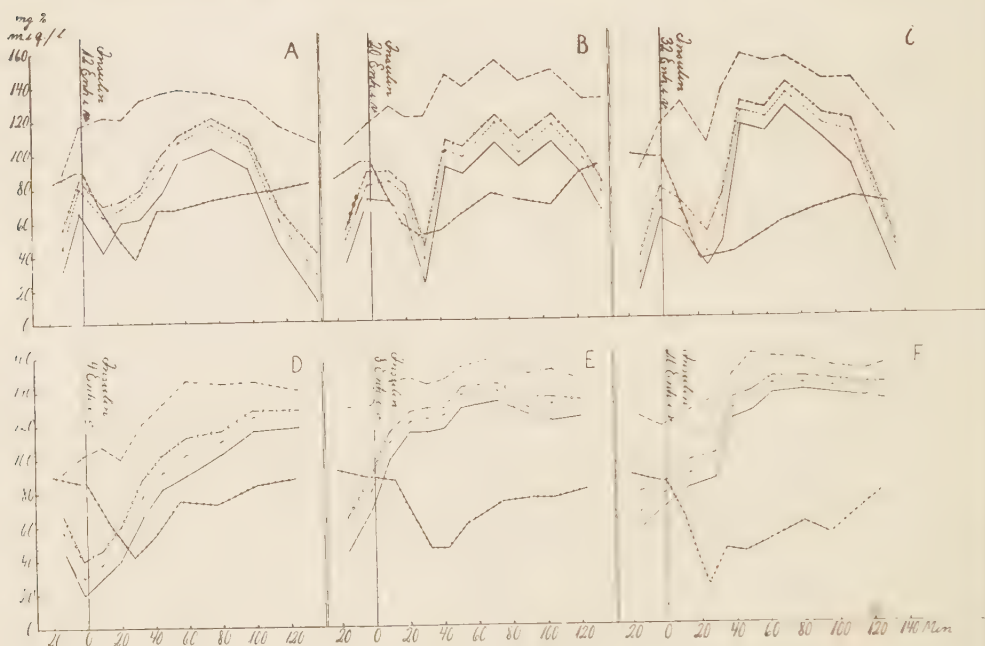


Fig. 18.

Forsøgsperson XXIV: A, B og C. (Forsøg Nr. 63—62—64.)

» X: D, E og F. (» » 26—25—24.)

Signaturforklaring som paa Figg. 6 og 7.

maade af Ventriklen, men en ejendommelig Resistens imod Opstaaen af Hypoglykæmi.

Betragtes de anførte Forsøg under eet, maa det konkluderes, at Ventrikelstimulationen kan fremkaldes med betydelig varierende Insulindoser. Det synes, som store Doser fremkalder en lidt mere markant, massiv og længere varende Virkning, men denne er iøvrigt absolut ikke proportional med Dosis' Størrelse. De store Doser giver som Regel lidt dybere Blodsukkerfald, men dette behøver ikke altid at være Tilfældet. Mere iøjnefaldende er, at det synes, som om de større Doser fremkalder en noget længere varende Hypoglykæmi, altsaa en langsommere stigende Opbygningslinie.

Dels i disse Forsøg, dels i Forsøgene med subcutan og intramuskulær Insulinindgift har det vist sig at være en Nødvendighed for Virkningen paa Ventriklen, at der opstaar en reel Hypoglykæmi uanset Insulindosis' Størrelse, d. v. s. Blodsukkeret maa synke til under 65—70 mg%. Ganske noje at udtitrere en snæver Zone endsige et bestemt

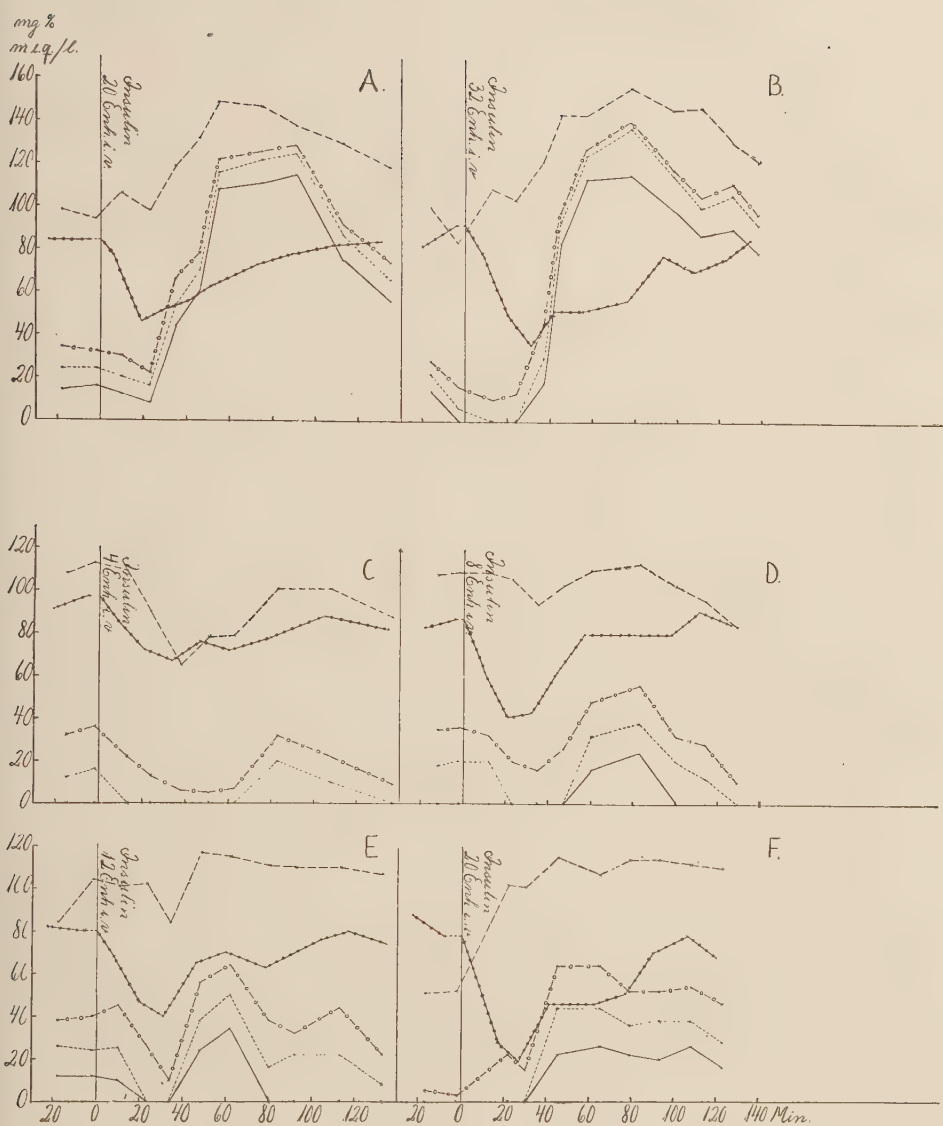


Fig. 19.

Forsøgsperson IX: A og B. (Forsøg Nr. 22—23.)

» XXXIX: C, D, E og F. (Forsøg Nr. 105—106—104—103.)

Tal for en Tærskel, hvorunder Blodsukkeret skal falde, for at Virkningen paa Ventriklen skal udløses, lader sig næppe gøre. Dels findes der individuelle Forskelle, dels har man som tidligere anført heller

ikke Indtryk af, at Virkningen udløses ved, at Blodsukkeret passerer en Tærskel, men ved at et Minimum passerer, at Omsætningslinien gaar over i Ophbygningslinien. Dette Minimum maa ligge lavere end ca. 65 mg%, for nogle Individets Vedkommende endnu lavere.

Forskellige Applikationsmaader for Insulinet

De i det foregaaende beskrevne Ventrikelvirkninger gælder kun ved intravenøs Injection af Insulinet. Gives den almindelig brugte Dosis, 20 Enh., subcutant, kommer der ingen sikker Virkning paa Ventrikelsekretionen, saaledes som det ses paa Fig. 20. Snarest er der Tale om en Nedsættelse af Aciditeten, uden at dette dog exakt kan afgøres.

Kurverne viser ligeledes, at Blodsukkerkurvens Forløb er ganske anderledes ved den subcutane Dosering end ved den intravenøse. I Stedet for den tydelige Tvedeling af Kurven med den brat faldende Omsætningslinie og den langsomt stigende Ophbygningslinie, ses en uregelmæssig Kurve med skiftevis Stigen og Fald af Blodsukkeret, og saaledes at den faldende Tendens kan fortsættes et Par Timer efter Insulinindgiften uden dog at naa ned paa de hypoglykæmiske Værdier, som den samme Dosis kan bevirke ved intravenøs Indgift.

Ved at indgive store Insulindoser intramuskulært er det muligt at frembringe en Hypoglykæmi som ved intravenøs Dosering, men først indtrædende efter 1—1½ Times Forløb. I saa Fald er det ogsaa paa denne Maade muligt at frembringe en Stimulans af Ventrikelsekretets Mængde og Aciditet. (Forsøg Nr. 49, Fig. 21.)

Disse Forsøg viser, at den ventrikelstimulerende Virkning ikke er knyttet til faldende Blodsukker, men til at der opnaas en virkelig Hypoglykæmi. De viser tillige, at det ikke kan være histaminbeslægtede Stoffer i Insulinet (der jo er et meget sammensat Proteinstof), der fremkalder Virkningen, thi i saa Fald vilde de give sig til Kende ved subcutan Injection, idet Histamin under almindelige Forhold synes at virke langt mere udtalt paa Ventrikelsekretionen hos Mennesket ved subcutan end ved intravenøs Injection (jvfr. *Feldberg og Schilf*.³⁷ p. 144).

Glucoses Indvirkning paa Ventrikelsekretionen efter Insulin.

Særlig Interesse maa naturligvis tillægges Virkningen af Insulinets Antagonist, Glucose, paa den af Insulin fremkaldte Ventrikelsekretion. Meningerne er her delte. *Dobreff*⁷⁷ angiver, at intravenøs Glucoseindgift ikke hæmmer Insulinvirkningen paa Ventriklen. Samme Standpunkt indtager *Boldyreff og Stewart*.³⁸ Modsat hævder *Okada og Med-*

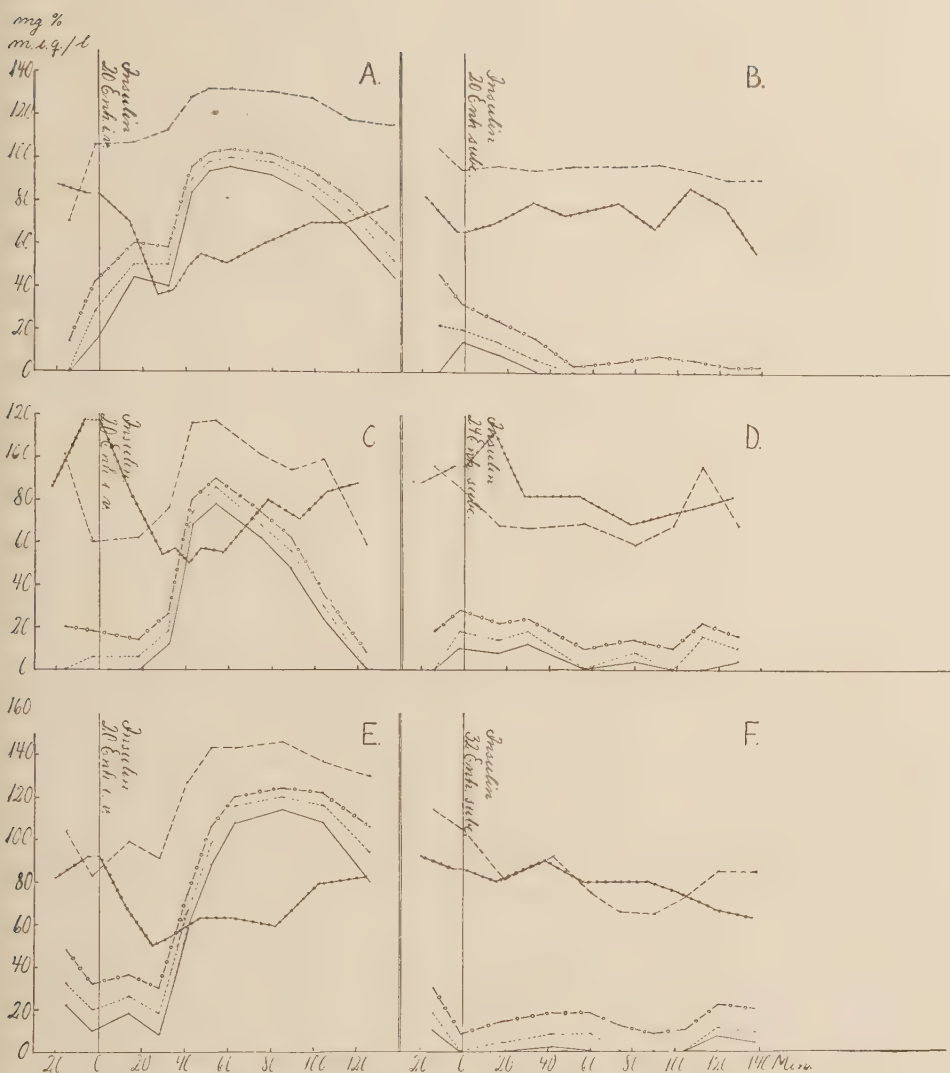


Fig. 20.

Virkningen paa Ventrikelsekretionen af intravenøs og subcutan Insulinindgift.

Forsøgsperson XLIV: A og B. (Forsøg Nr. 112—114.)

» XXXI: C og D. (» » 81—83.)

» XIV: E og F. (» » 39—37.)

Signaturforklaring som paa Figg. 6 og 7. Tiden regnes fra Insulinindgiften.

arbejdere,²⁵⁷ at Hyperglykæmi standser den forøgede Sekretion, hvad enten Glucose gives intravenøst eller gennem Sonde intraduodenalt. Heller¹²⁹ og Fonseca og Guerreiro¹⁰² udtaler sig paa lignende Maade.

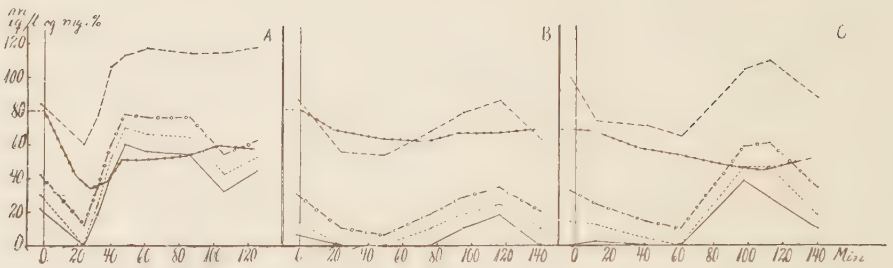


Fig. 21.

Virkningen paa Ventrikelsekretionen af Insulin ved intravenøs og intramusculær Indgift.

Forsøgsperson XVIII: (Forsøg Nr. 47—48—49.)

A efter Insulin 20 Enh. i. v.

B » » 40 Enh. i. m.

C » » 60 Enh. i. m.

Signaturforklaring som paa Figg. 6 og 7. Tiden er regnet fra Insulinindgiften.

Endelig angiver *Kalk og Meyer*,¹⁶⁶ at Glucose intravenøst vel kan nedsætte Sekretmængden, men ikke Aciditeten, mens derimod oral eller jejunal Glucosetilførsel fremkalder et brat Fald af saavel Volumen som Aciditet, en Virkning, der jævnføres med Atropins Virkning. *Hofstein*¹³⁹ finder, at intravenøs Glucose ikke forhindrer Aciditetsstigningen, men forsinker den.

Det viser sig ved Bedømmelse af disse Forhold i endnu højere Grad end ellers nødvendigt at bemærke Blodsukkerkurvens Forløb. Et Studium heraf bidrager til at forklare mange af de Uoverensstemmelser, der findes i Litteraturen.

Forsøg 59 (Fig. 22) viser en normalt forløbende Aciditetskurve efter Insulin. Forsøg 60 viser et Forsøg med samme Individ, hvor der foruden Insulin ogsaa er givet Glucose i. v. I dette sidste Tilfælde viser der sig kun en tvivlsom Aciditetsstigning, der indtræder ca. 60—70 Min. efter Insulininjectionen og ca. 20 Min. efter Blodsukkerets Minimum, der i dette Tilfælde ligger ved 52 mg%, mens Minimum i Kontrolforsøget er 42 mg%, indtrædende 31 Min. efter Insulininjectionen. I dette Tilfælde har Glucoseinjectionen næsten fuldstændig couperet Aciditetsstigningen.

Forsøg 136 viser en Aciditetsstigning, der begynder efter 30 Min. Forsøg ved et Blodsukkerminimum paa 46 mg% efter 28 Min. Forløb. Kort efter gives Glucose intravenøst. Aciditeten er herefter faldende; om det skyldes Blodsukkerstigningen kan ikke afgøres. Forsøg 137 viser et Forsøg paa samme Person, men her er der givet Glucose noget tidligere. Blodsukkerminimum opnaas efter 38 Min., det ligger

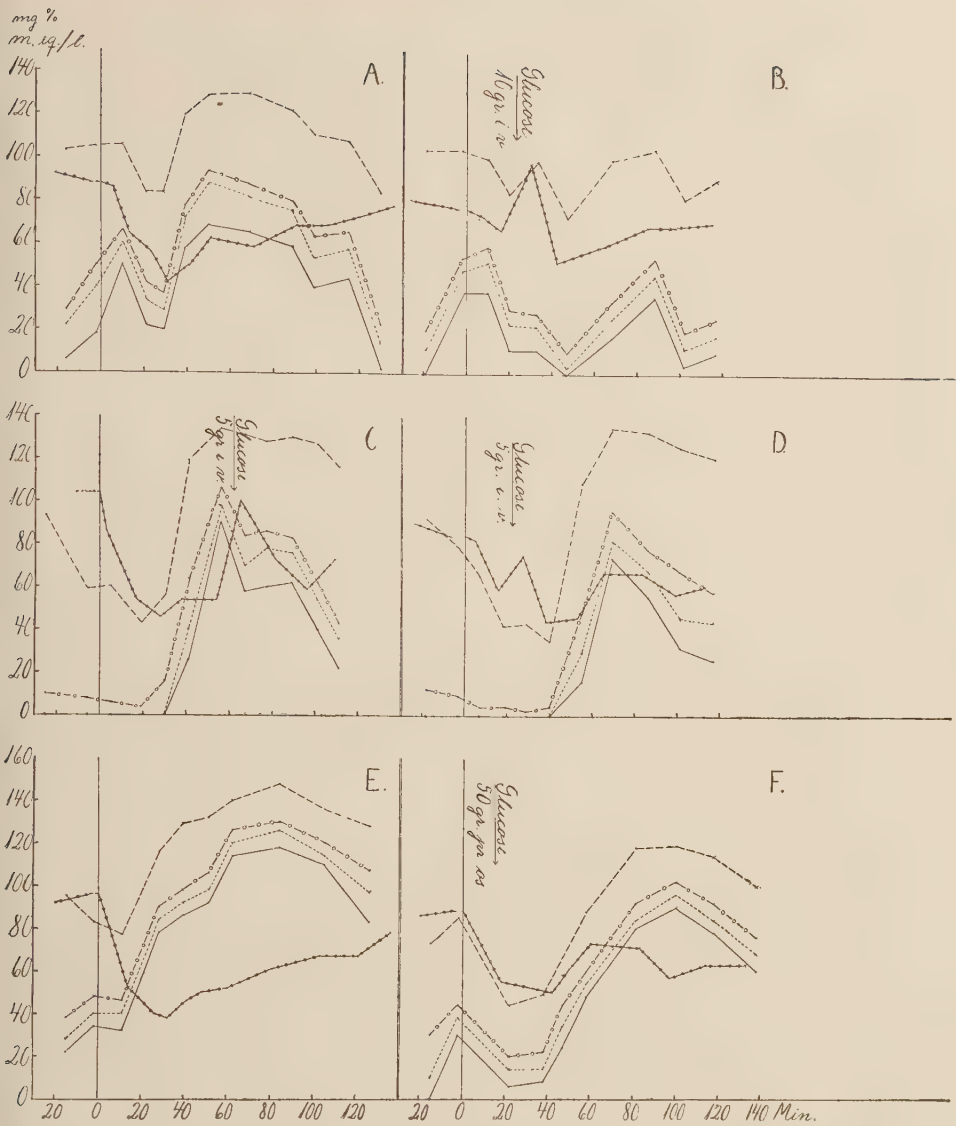


Fig. 22.

Glucoses Indvirkning paa Ventrikelsekretionen efter Insulin 20 Enh. i. v.

Forsøgsperson XXIII: A og B. (Forsøg Nr. 59—60.)

» LIV: C og D. (» » 136—137.)

» XVI: E og F. (» » 42—43.)

Signaturforklaring som paa Figg. 6 og 7. Tiden er regnet fra Insulininjektionen.

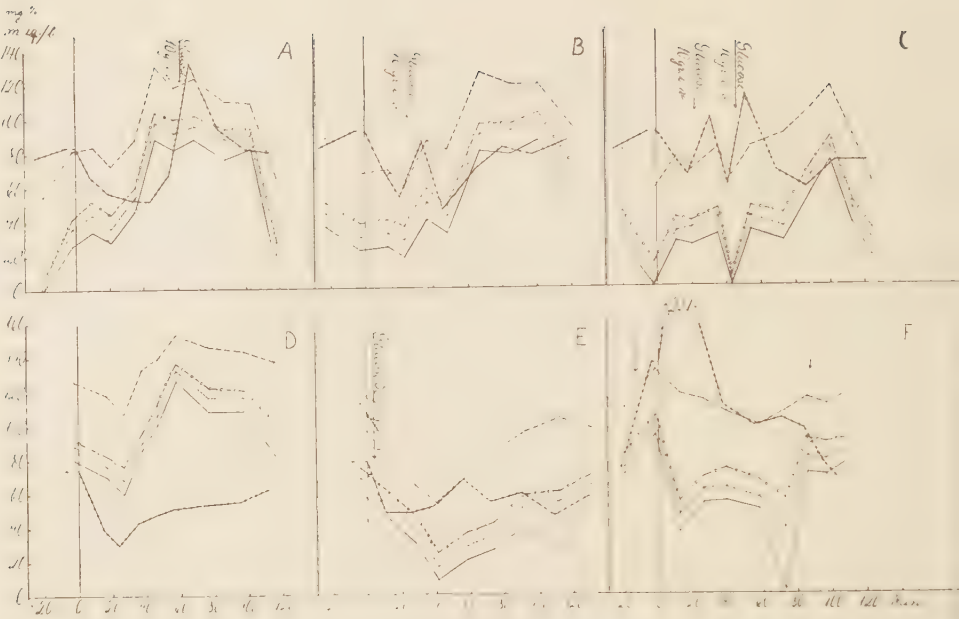


Fig. 23.

Glucoses Indvirkning paa Ventrikelsekretionen efter Insulin 20 Enh. i. v.

Forsøgsperson: LV: A, B og C. (Forsøg Nr. 138—139—140.)

» XII: D, E og F. (» » 33—32—34.)

Signaturforklaring som paa Figg. 6 og 7. Tiden er regnet fra Insulininjectionen.

ved 44 mg%, og der optræder efter 40 Min. Forløb en Aciditetsstigning af næsten samme Dimensioner som i 1. Forsøg. (Fig. 22.)

Man forstaar, at et Forsøg som det sidstnævnte har kunnet give Anledning til, at nogle Forfattere (*Dobreff*,⁷⁷ *Boldyreff* og *Stewart*³⁸) har ment, at intravenøs Glucoseindgift ikke hæmmer Insulinvirkningen paa Ventriklén. Analysen af Blodsukkerkurven giver imidlertid Forklaringen: Trods den intravenøse Glucoseindgift er Insulinvirkningen saa kraftig, at Blodsukkerfaldet er ens i de to Tilfælde, kun ca. 10 Min. senere indtrædende i sidstnævnte Tilfælde. I Overensstemmelse med, hvad man kunde vente, findes i sidste Tilfælde en lige saa stor Ventrikelvirkning som i 1. Forsøg, blot indtrædende 10 Min. senere. I Modsætning hertil lykkedes det i Forsøg 60 at mindske Blodsukkerfaldet og navnlig at forkorte den Tid, Hypoglykæmien har virket, og man har tydelig Indtryk af, Sekretstimulationen herved er stærkt hæmmet.

Forsøg 138 viser en normal Ventrikelreaktion indtrædende ca. 30 Min. efter Injectionen. Blodsukkerminimum indtræder forst 43 Min.

efter Insulininjectionen, ejendommeligt sent. En intravenøs Glucose-injection, givet mens Aciditetsstigningen er manifest, øver ingen tydelig Effekt herpaa. Forsøg 139 er et Forsøg paa samme Person, men der er her givet Glucose intravenøst kort Tid efter Injectionen; Blodsukkerminimum indtræder dog ogsaa her efter 43 Min. Forløb ved en Værdi paa 46 mg%, og herefter optræder en Stigning af Aciditeten af omtrent samme Omfang som i Forsøg 138. (Fig. 23.)

Endelig er der til samme Individ i Forsøg 140 2 Gange med kort Mellemrum givet Glucose intravenøst. Det er herved lykkedes at begrænse Blodsukkerets Minimum ved 57 mg% og forsinke dets Indtræden til 86 Min. efter Insulininjectionen. Der indtræder efter dette Tidspunkt en let Aciditetsstigning, mindre og mere kortvarig end i de foregaaende Forsøg. I dette Tilfælde er det altsaa ogsaa lykkedes med Glucose næsten fuldstændig at forhindre Aciditetsstigningen efter Insulin.

I Forsøgene 33, 32 og 34 ses Virkningen af Glucose 50 gr. pr. os, og som kontinuerlig intravenøs Infusion af 10 % Glucose. Nr. 33 er et Kontrollforsøg. Blodsukkerminimum findes her ved 30 mg% efter 24 Min. Forløb. (Fig. 23.)

Efter Glucose pr. os naas Blodsukkerminimum ved 48 mg% allerede 11 Min. efter Insulininjectionen, et sikkert Tegn paa, at Blodsukkerfaldet er blevet afbrudt før Tiden. Der kommer her ingen Aciditetsstigning. Blodsukkerfaldet har aabenbart været for ringe til at frembringe en saadan.

I Forsøget med den kontinuerle, intravenøse Glucosetransfusion fremkommer der inden for Forsøgets Rammer ingen egentlig Hypoglykæmi, og der er heller ingen Aciditetsstigning.

Forsøg 43 (Fig. 22) viser Forholdene efter Insulin 20 Enh. intravenøst og Glucose 50 gr. pr. os (Forsøg 42 er et Kontrollforsøg). Man ser først og fremmest ogsaa her, hvor vanskeligt det er at hindre Insulinvirkningen lige i Starten, trods Indgift af en betydelig Glucosemængde. Blodsukkerminimum er i Kontrollforsøget 38 mg%, opnaaet efter 32 Min., og i Forsøget med Glucoseindgift 50 mg%, opnaaet 42 Min. efter Insulininjectionen. Dette resulterer ogsaa i en tydelig Stigning af Aciditeten, men den er noget mindre og sætter først ind efter 47 Min. Forløb, mens den i Kontrollforsøget iagttages 28 Min. efter Insulininjectionen. (Fig. 22.)

Ved nærmere Betragtning af disse Forsøg er det iøjnefaldende, hvor vanskeligt det er ved en intravenøs Glucoseinjection at hindre Insulinvirkningen, navnlig i dennes første Tid. Der ses nok en forbigaaende Blodsukkerstigning til det normale eller derover, men Blodsukkeret falder hurtigt igen og kan let gaa over i egentlig Hypoglykæmi. Dette Forhold er velkendt fra Kliniken ved Insulintilfælde hos

Diabetikere eller Vækning af Patienter i Insulincoma. En intravenøs Glucoseinjection kan næsten momentant restituere Patienten, men Virkningen maa understøttes med Sukker pr. os, ellers risikerer man fornyet Hypoglykæmi, da Insulinvirkningen vedvarer.

Herved maa naturligvis ogsaa tages i Betragtning, at der som Regel gives langt større Mængder Sukker pr. os end intravenøst. Forsøg 32 og 34 (Fig. 23) viser Eksempler paa, at en lettere Hypoglykæmi kan udvikles, skønt der er givet Glucose pr. os samtidig med Insulinet (det er rimeligvis et Spørgsmaal om Glucosens Resorptions hastighed) og paa, at intravenøs prolongeret Glucoseinfusion fuldstændig kan hindre Insulinhypoglykæmi.

Yderligere skal anføres følgende Forsøg:

Insulins aciditetsforøgende Virkning viser sig tydeligt, ogsaa naar der indgives et Vandprøvemaaletid (400 ccm destilleret Vand) (Forsøg 240 og 244, Fig. 36). Dersom Forsøget gøres om paa den Maade, at der samtidig med Insulin indgives 400 ccm, indeholdende 50 gr. Glucose, udebliver Hypoglykæmi fuldstændig, og det viser sig, at der saa heller ikke kommer mindste Tegn paa en Stimulation af Aciditeten, tværtimod kommer der en Nedsættelse, hvilket som det senere skal paavises, er en karakteristisk Virkning af vandige koncentrerede Glucoseopløsninger.

Endelig skal nævnes Erfaringer fra Patienter under Insulincoma-behandling. Ogsaa hos disse finder der en Aciditetsstigning Sted under Hypoglykæmi. Naar Comaet afbrydes med intravenøs Glucoseinjection, sker der et tydeligt Fald af Aciditeten (*Horstmann*¹⁴⁷). Dette tyder altsaa stærkt paa, at Glucose er i Stand til at sænke den af Hypoglykæmi frembragte forhøjede Aciditet. Glemmes maa det dog ikke, at den Organisme, der ved Glucose restitueres fra et hypoglykæmisk Chok, gennemgaar saa voldsomme Forandringer, at ogsaa disse indirekte kan have Indflydelse paa Ventriklens Forhold.

Sammenfattes de vundne Resultater over Glucosens Virkning paa den af Insulin paavirkede Ventrikel, maa det konkluderes:

1) Den i Gang værende forøgede Syresekretion paavirkes ikke tydeligt af en enkelt Glucoseinjection, selv om Hypoglykæmien hæves. Under Insulincoma virker Glucoseinjection dog hæmmende paa Mavesaftens Aciditet.

2) Gives Glucose intravenøst samtidig med eller efter Insulin, men for Sekretstimulationen er begyndt, afhænger Virkningen af, hvorvidt der naar at danne sig en egentlig Hypoglykæmi. Kommer der Hypoglykæmi, kommer der ogsaa Sekretstimulation, i modsat Fald ingen Stimulation. Forsinkes Hypoglykæmiens Optræden, forsinkes Aciditetsforøgelsen ogsaa.

3) Glucose pr. os. viser samme Forhold, tydeligst naar Glucosen findes i Opløsning, antagelig fordi den i saa Fald resorberes hurtigere.

Iøvrigt viser Glucoseforsøgene, at Blodsukkeret i Almindelighed maa synke under 60—65 mg% for i det hele taget at give Stimulation og oftest under 50 mg% for at gøre det i stærkere Grad, altsaa en Bekræftelse paa de tidligere fundne Forhold.

Det maa understreges, at disse Forsøg kun viser, at Glucose er i Stand til at hindre Insulinvirkningen paa Ventrikelsekretionen, men ikke siger noget om, hvorvidt Glucose har en selvstændig hæmmende Virkning paa Sekretionen.

Atropins Virkning paa Ventrikelsekretionen efter Insulin

Virkningen af det parasympaticushæmmende Atropin er af Interesse ved enhver glandulær Sekretion i det menneskelige Legeme og anses specielt af Betydning for Forstaaelsen af, hvorvidt en Sekretionstype, her den af Insulin fremkaldte Ventrikelsekretion, er af neurogen eller cellulær Oprindelse.

I Litteraturen findes meddelt nogle Forsøg herover. Saaledes angiver *Dobreff*¹⁷ i Hundeforsøg, at Atropin virker baade forhindrende paa Fremkomsten af Sekretion efter Insulin og hæmmende, hvis den paagældende Sekretion allerede er i Gang.

Hæmning efter Atropin findes ligeledes af *Okada*,²⁵⁷ *Heller*¹²⁹ (dog kun ved større Atropindoser paa 1,5 mg. subcutant), *Boldyreff og Stewart*³⁸ samt *La Barre og de Cespèdes*.¹⁹¹

*Meyer*²³⁴ finder ingen Hæmning efter 1 mg Atropin, men i et senere Arbejde af *Kalk og Meyer*¹⁶⁶ angiver imidlertid ogsaa disse Forfattere, at Atropin hæmmer Ventrikelsekretionen efter Insulin.

Jeg har anstillet 7 Dobbeltforsøg med følgende Teknik: Der er paa sædvanlig Maade givet Insulin intravenøst, og Ventrikelsekretionen og Blodsukkeret er observeret. Et varierende Tidsrum efter Insulininjektionen er der givet Atropin subcutant som 1 ‰ Opløsning af Atropiniulfas, i Doser vekslende fra 0,5 til 3 mg Atropinsulfat. Til hvert Atropinforsøg hører et Kontrollforsøg, udført paa nøjagtig samme Maade, men uden Atropin.

Resultaterne for 6 af Forsøgene er angivet i Tabellen. Det ses her, at Aciditetens Forhold ikke kan siges at frembyde nogen tydelig Forandring. Der opnaas en ligesaa høj maximal Aciditet i Atropinforsøgene som i Kontrollforsøgene. Den eneste Forskel er, at Aciditetsmaximum opnaas noget senere i alle Atropinforsøgene end i Kontrollerne. Blodsukkerminimum viser ingen væsentlig Forskel i de to Grupper, saa lidt som nogen af de observerede Data for Ventrikelfunktionen med

TABEL 5.
Atropininjection under Insulinpaavirkning.

Nr.	Atropin		Sult	Subj. Forn.	B.S.		Acid. stign.	Aciditetsmaximum			
	mg	e.Min.	e.Min.	e.Min.	mg%	e.Min.	e.Min.	D ₂	Ph.	Cl.	e.Min.
19	0,5	23	130	25	27	28	44	74	78	137	72
41	1,5	8	55	26	36	35	41	116	120	138	101
46	2,5	2	÷	35	28	35	57	90	100	128	122
67	3	4	56	38	32	30	42	114	122	148	55
82	1,5	2	÷	45	36	32	65	70	78	129	86
113	1	4	0	28	41	31	46	94	98	128	65

Kontrollforsøg. Insulinpaavirkning uden Atropin.
Samme Personer som ovenfor.

17		35	21	31	28	41	122	130	146	59
40		53	28	35	28	41	114	120	136	76
44		÷	29	34	27	46	78	88	117	67
66		34	34	28	32	29	116	126	140	40
81		78	41	50	41	43	86	90	117	54
112		38	25	36	27	43	100	104	132	61

Sekretmængden i ccm.

Atropin + Insulin						Kontrollforsøg uden Atropin					
Nr.	Min. 0-30	30-60	60-90	90-120	Ialt ccm	Nr.	0-30	30-60	60-90	90-120	Ialt ccm
19	14	12	21	19	66	17	18	41	25	36	120
41	34	62	44	29	169	40	31	47	28	20	126
46	59	11	12	21	103	44	31	65	54	42	192
67	36	48	38	8	130	66	66	58	43	43	210
82	46	30	43	44	163	81	93	133	50	52	328
113	33	85	66	23	207	112	76	102	73	43	294

Undtagelse af den udskilte Mængde Sekret. Denne ses i 5 af de 6 Atropinforsøg at være mindre end i de tilsvarende Kontroller.

Imidlertid er det tydeligt, at om nogen komplet Hæmning er der ikke Tale i noget af Tilfældene til Trods for, at der er anvendt kraftige Atropindoser, op til 3 Gange Pharmacopea danica's Maximaldosis, parenteralt indgivet. Som Regel er herved opnaaet en tydelig Tørhedsfornemmelse i Munden som Tegn paa, at Spytsekretionen er paa-virket.

Grafisk fremstillet er Forsøgene 16 -19, 112—113 og 40—41. Fig. 24.

I første Forsøgspaar synes det som Atropin 0,5 mg subcutant givet

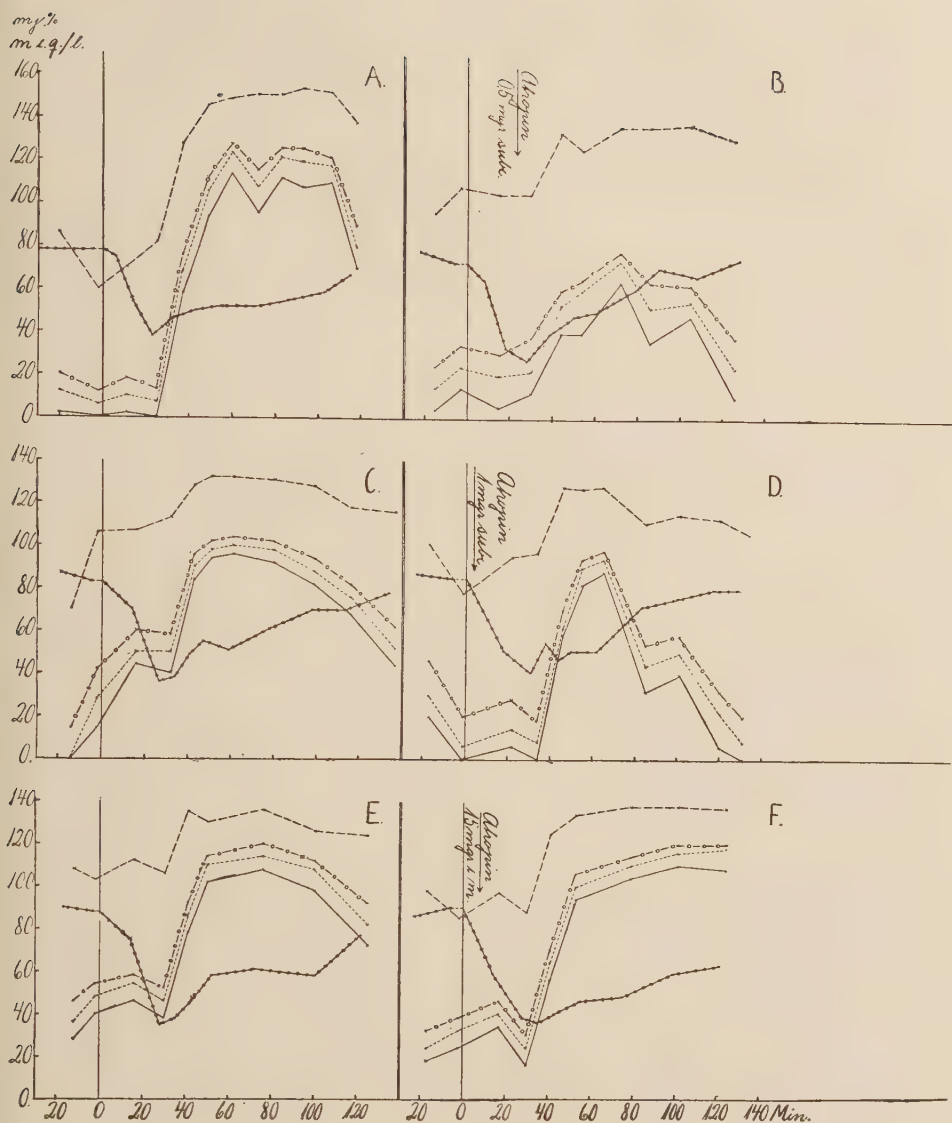


Fig. 24.

Ventrikelsekretionen efter Insulin 20 Enh. i. v. og paafølgende Atropininjection.

Forsøgsperson VII: A og B. (Forsøg Nr. 16—19.)

» XLIV: C og D. (» » 112—113.)

» XV: E og F. (» » 40—41.)

Signaturforklaring som paa Figg. 6 og 7. Tiden er regnet fra Insulininjectionen.

23 Min. efter Insulininjectionen har medført en nedsat Aciditet i Mavesaften. Forsøg 113 viser efter 1 mg Atropin, givet subcutant 4 Min. efter Insulinet, en let Mindskning i Aciditetsforøgelsens Varighed, dog næppe udover Forsøgsfejlen.

I Forsøg 41 ses ingen Virkning paa Aciditetsforøgelsen af 1,5 mg Atropin subcutant, givet 8 Min. efter Insulinet.

Endelig er i et andet Forsøg givet 0,5 mg Atropin subcutant 62 Min. efter Insulin, d. v. s. paa et Tidspunkt, da Aciditetsstigningen er paa sit højeste. Der saas herefter et Fald af Aciditeten, men næppe mere udtalt end det spontant vilde være Tilfældet under de givne Omstændigheder.

Det maa derfor konkluderes, at Atropin viser Tendens til at mindske den udskilte Mængde Ventrikelsekret efter Insulin, men ikke har nogen sikker Virkning paa Aciditetens Forhold, selv i betydelige, parenteralt indgivne Mængder, saaledes at Virkningen paa Spytsekretionen er udtalt. Nogen absolut Hæmning af Ventrikelsekretionen finder ikke Sted ved de benyttede Doser.

Forklaringen paa disse Forhold kan være, at Atropin udøver en vis Grad af hæmmende Virkning, men ikke har Indflydelse paa Sekretets Sammensætning, idet dette vil have til Følge, at der udskilles en mindre Sekretmængde af normal Sammensætning. En anden Mulighed er, at Insulin stimulerer baade den neurogent og den cellulært betingede Ventrikelsekretion, og at Atropin kun hæmmer den neurogent betingede Del og derved fremkalder en partiel Hæmning (se dog nedenfor).

En tredie tænkelig Forklaring er, at Insulinvirkningen er saa kraftig, at Atropin ikke formaar at hæmme den i de givne Doser. Dersom der samtidig paa Nervecellerne sker en Indvirkning af et fremmede og et hæmmende Irritament, vil det være vanskeligt at afgøre, hvor store Doserne skal være for at ophæve hinanden. Det saas i Forsøgene med Glucose, at det var vanskeligt at hindre Insulinhypoglykæmien trods gentagne Injectioner af Glucose, saaledes at det er klart, at den anvendte Insulindosis, 20 int. Enh., frembringer et meget kraftigt Irritament. Muligvis kræves der betydelig større Atropindoser for med Effekt at hæmme Insulinvirkningen.

Af Forhold, der kunde støtte denne Opfattelse, skal anføres *Risse og Poos*,²⁸³ der har fundet hos Kaniner, at den af Atropin fremkaldte Mydriasis, ophæves af Insulin og overgaar til Miosis. Analoge Forhold er fundet af *Frey*¹⁰⁷ for Atropinvirkningen paa det isolerede Frøhjerter.

Tydningen af Atropinforsøgene vanskeliggøres i høj Grad ved, at det, som udviklet Side 18 ff., er sandsynligt, at Atropin ikke udelukkende virker paa den neurogent fremkaldte Sekretion, saaledes at man ikke kan benytte Atropinvirkningen som Skelnemærke mellem neuro-

gent og cellulært betinget Sekretion. Iøvrigt finder som anført Størstedelen af Undersøgerne, at Atropin nedsætter Ventriklens fastende Sekretmængde uden at bevirke Aciditetsnedsættelse, altsaa ganske som det her er fundet for den af Insulin fremkaldte Sekretion.

Det afgørende Bevis for, om den af Hypoglykæmi fremkaldte Ventrikelsekretion er cellulær eller neurogen kan sikkert kun føres ved Hjælp af Experimenter med Vagusoverskæring.

Der foreligger enkelte saadanne Forsøg i Litteraturen. *La Barre og de Cespèdes*¹⁹¹ samt *Kalk og Meyer*¹⁶⁶ har fundet, at Sekretionsforøgelsen efter Insulin udebliver efter Vagotomi (Forsøg paa Hunde). Endvidere kan nævnes, at Hypoglykæmi som nævnt ogsaa udøver stimulerende Indflydelse paa Motoriken, en Virkning, som ifølge Litteraturen i mangt og meget synes at forløbe parallelt med Virkningen paa Sekretionen. Denne motoriske Virkning ophæves efter Vagotomi. (*La Barre og Destrée*,¹⁹² *Quigley og Templeton*,²⁷⁴ *Lalich, Youman og Meek*.¹⁹⁸)

Insulins Ventrikelvirkning ved Diabetes mellitus

For de her behandlede Problemer er Insulinvirkningen paa Ventrikelsekretionen ved Diabetes mellitus af stor teoretisk Betydning, idet man herved kan faa et yderligere Indblik i Hyperglykæmiens Betydning, og i det hele taget den Indflydelse, som Blodsukkerværdierne har for den beskrevne Virkning.

Forsøgene er anstillet paa samme Maade som i de øvrige Tilfælde. Insulin er givet fastende, intravenøst i varierende Doser. Først og fremmest er det iøjnefaldende, at den sædvanlige Virkning med Aciditetsstigning efter godt $\frac{1}{2}$ Times Forløb ganske udebliver. Blodsukkerkurven, som hos normale synker i Løbet af ca. 30 Min. og derefter stiger, vedbliver hos Diabetikere at være faldende i flere Timer, afhængigt af, hvor højt Udgangsniveauet er. I mange Tilfælde naaar Blodsukkeret ikke ned paa reelt hypoglykæmiske Værdier inden for den Tid, Forsøget varer. Det spidst udtalte Minimum paa Blodsukkerkurven, som er saa karakteristisk ved den normale Blodsukkerkurve efter Insulin, mangler i næsten alle Tilfælde; i Stedet ses en langstrakt, buet Strækning af Kurven, hvor Blodsukkerfaldet ophører.

De enkelte Kurver viser iøvrigt følgende: Fig. 25. A.—B. (Forsøg 163—164) 60—80 Min. efter Insulininjection har Blodsukkeret naaet hypoglykæmiske Værdier (61 og 46 mg%). Der ses en ganske let Forøgelse af Aciditeten.

C.—D. (Forsøg 161—162). I første Tilfælde opnaas ikke reel Hypo-

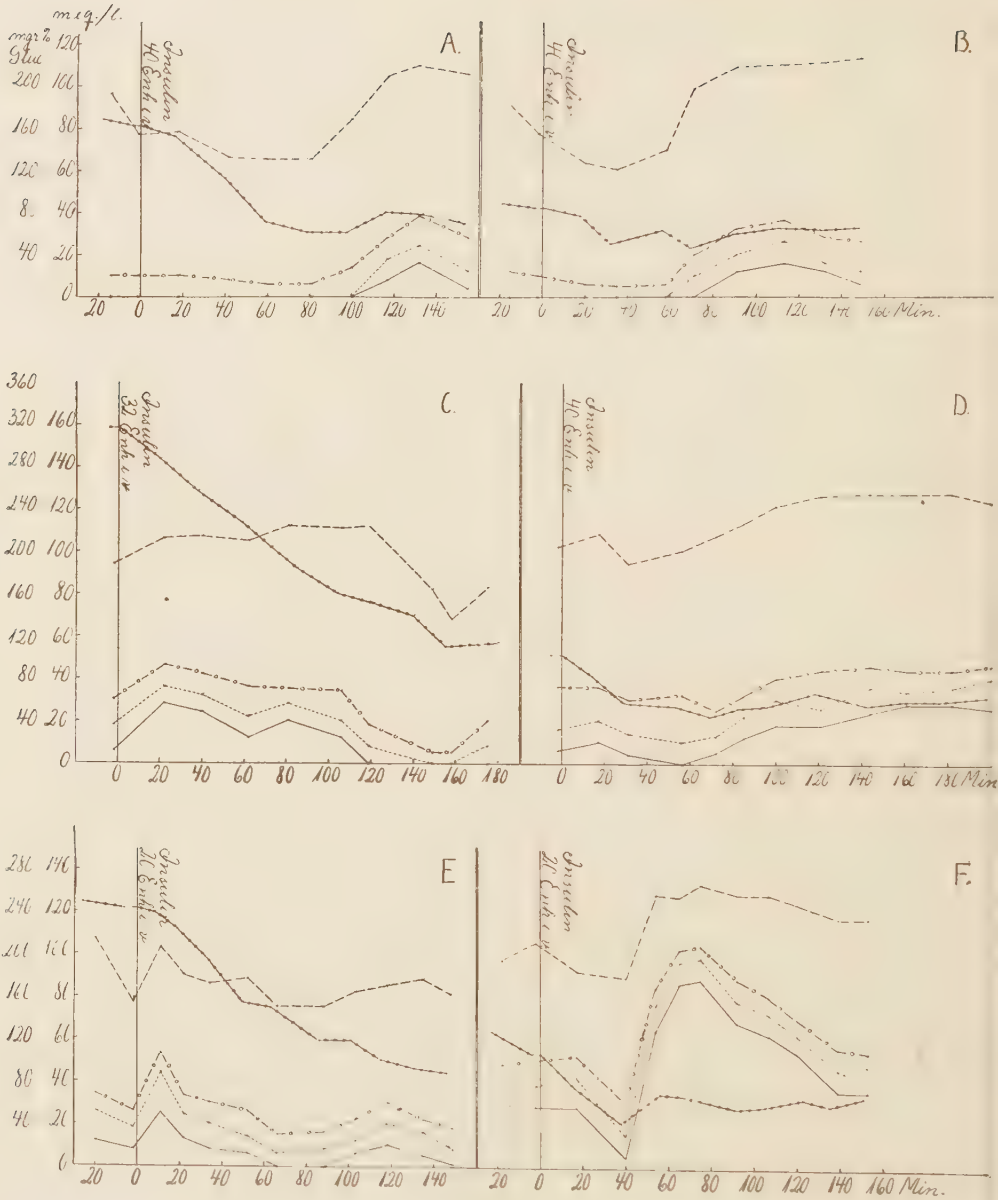


Fig. 25.

Virkningen paa Ventrikelsekretionen hos Diabetikere efter Insulin i. v.

Forsøgsperson LXV: A og B. (Forsøg Nr. 163—164.)

» LXIV: C og D. (» » 161—162.)

» LXIII: E og F. (» » 157—159.)

Signaturforklaring som paa Figg. 6 og 7. Tiden er regnet fra Insulinindgiften.

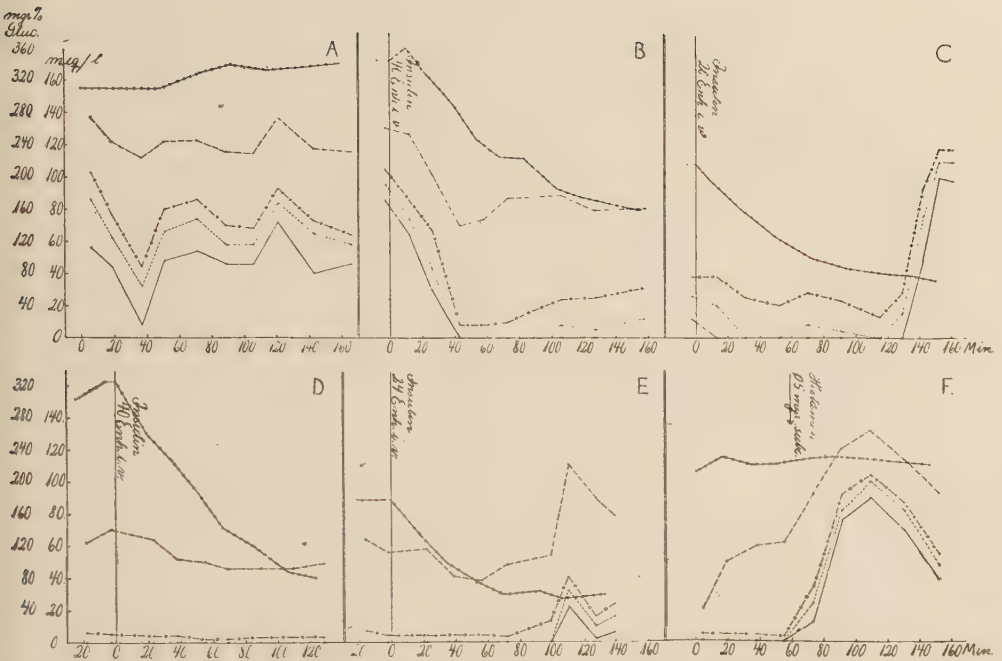


Fig. 26.

Virkningen paa Ventrikelsekretionen hos Diabetikere efter Insulin i. v.

Forsøgsperson LXI: A, B og C. (Forsøg Nr. 153—151—152.)

» LXII: D, E og F. (» » 154—155—156.)

Signaturforklaring som paa Figg. 6 og 7. Tiden er regnet fra Insulinindgiften.

glykæmi, i sidste gaar Blodsukkeret ned paa 44 mg%. Ingen tydelig Aciditetsstigning.

E.—F. (Forsøg 157—159). I første Tilfælde naas ingen Hypoglykæmi (laveste Blodsukker 88 mg%). I sidste Tilfælde opnaaedes et Blodsukker paa 42 mg% og desuden subjective hypoglykæmiske Tilfælde, og der ses her en tydelig Aciditetsstigning af samme Art som hos normale.

Fig. 26 A. B. C. (Forsøg 153—151—152). A. viser fraktioneret Sekretophentning uden nogen Paavirkning af Ventrikelsekretionen. B. viser Forsøg paa samme Person, hvor der er givet 40 Enh. Insulin intravenøst. Blodsukkeret er faldende i hele Forsøgstiden, uden dog at naa reelt hypoglykæmiske Værdier. Aciditeten synes her nærmest nedsat, der er intet Spor af nogen Stigning. C. fremstiller endelig et Forsøg paa samme Person, hvor Blodsukkeret tangerer det hypoglykæmiske med 72 mg%, der ses her en kraftig Aciditetsstigning.

D. E. F. (Forsøg 154—155—156) viser først Virkningen af 40 Enh.

intravenøst. Blodsukkeret er faldende gennem 2 Timer og naar til 80 mg%, uden at der er mindste Tegn paa Aciditetsstigning. E. viser et Forsøg paa samme Person. Blodsukkeret er bragt ned ved forudgaaende Insulininjection, en ny Injection paa 24 Enh. bevirker et Blodsukkerfald til 54 mg%, som bevirker en let Aciditetsforøgelse. Endelig viser F. et Forsøg med 0,5 mg Histamin subcutant. Dette frembringer en kraftig Aciditetsstigning, langt større end ved Hypoglykæmien.

To andre Diabetesforsøg skal refereres. I det første fremkom efter 99 Min. et Blodsukker paa 68 mg% og Aciditetsstigning efter 104 Min. I det andet ingen Aciditetsstigning, trods et Blodsukker paa 59 mg%.

To andre Forsøg har Interesse derved, at det er lykkedes at observere Blodsukkerets Vendepunkt ved ikke hypoglykæmiske Værdier, 115 mg% og 86 mg%. I disse to Forsøg viste der sig en lille Stigning i Aciditeten kort efter dette Vendepunkt. I et tredje Forsøg paa samme Person kom der efter en gentagen Insulindosis en virkelig Hypoglykæmi og kort herefter en tydelig Aciditetsstigning.

Disse Resultater er af stor teoretisk Interesse. For det første viser de, at Insulins Ventrikelvirkning ikke skyldes, at Blodsukkeret er i faldende Bevægelse, men er betinget af Opnaaelse af virkelig Hypoglykæmi. For det andet fremgaar det, at Insulinvirkningen ikke kan skyldes histaminlignende Bestanddele af Molekylet eller Urenheder, idet der i saa Fald maatte antages at være ensartet Virkning hos Diabetikere og Ikke-Diabetikere.

For det tredje ses, at det synes, som Insulins Ventrikelvirkning udløses ret trægt hos Diabetikere. Baade i de afbildede Kurver og i de andre ikke kurvemæssigt fremstillede Forsøg har det vist sig vanskeligt at fremkalde Aciditetsstigning af samme Størrelsesorden som hos normale efter Insulin, selv om der fandtes fri Syre i Ventrikelsekretet, og selv om virkelig Hypoglykæmi fremkom. Dette er paafaldende ogsaa i Tilfælde, hvor Histamin har kraftig Virkning. (Forsøg 156.)

KAPITEL 9

SAMMENLIGNING MELLEM INSULINS, PILOCARPINS OG HISTAMINS VIRKNING PAA VENTRIKLENS SEKRETION

Insulins Indflydelse paa Ventrikelsekretionen ses undertiden betegnet som en Vagusvirkning. Det er omtalt S. 19, at Vagusvirkningen ikke er noget ganske entydigt Begreb. Det ligger nær at sammenligne Virkningen paa Ventriklen af Insulin og det typisk cholinergt virkende Pilocarpin.

Litteraturen om Pilocarpins Ventrikelvirkning er anført S. 15.

Paa 4 Personer har jeg udført Forsøg med henholdsvis Insulin, 20 Enh. intravenøst og Pilocarpin 0,5—1,5 cg. subcutant hos samme Individ paa forskellige Dage. I 3 af Tilfældene udførtes tillige en tredje Dag et Forsøg med Ophentning af fastende Sekret uden Stimulation. Forsøgspersonerne er Nr. XXVII, XXVIII, XIX og XXXII. Disse Forsøg viste ingen Forøgelse af Aciditeten efter Pilocarpin (Fig. 28). Sekretmængden var nogenlunde den samme i Pilocarpin- og Insulinforsøgene. Det samme gælder Pepsinmængden. Excessivt høje Pepsinværdier fandtes der ikke efter Pilocarpin. Paa den anden Side kan en moderat høj Pepsinkoncentration ved en forøget Sekretionshastighed dog betyde en Forøgelse af den samlede udskilte Pepsinmængde.

En vigtig Forskel paa de 2 Stoffer ligger i Spytsekretionens Forhold, hvilket evident fremgik af Forsøgene (se Tabellen). Mens den opsamlede Spytmængde under Insulin udgjorde 0,02—0,07 ccm pr. Min., var de tilsvarende Mængder efter Pilocarpin 1,25—3,29 ccm pr. Min. Udtrykt paa en anden Maade udgjorde den samlede Spytmængde efter Insulin fra 0,9—5,2 % af den samtidig udskilte Mavesaftmængde, mens Spytmængden under Pilocarpin udgjorde fra 46—178 % af den samtidig udskilte Mavesaft. I de 3 Tilfælde med Ophentning af Fasteekret uden Stimulation udgjorde Spytmængden henholdsvis 18,25 og 53 % af Mavesaftmængden.

I 10 andre Tilfælde udgjorde Spytmængden under Insulin gennemsnitlig 0,11 ccm pr. Min., varierende fra 0,04—0,28 ccm pr. Min., med

Spytmængden efter Insulin- eller Pilocarpinpaavirkning.

	Nr.	Antal Min.	ccm Ventrikel- sekret	Spytmængden		i % af Ven- trikelsekret- mængden
				ccm Spyt	ccm pr. Min.	
Forsøgsperson XIX						
Insulin	50	122	153,5	8	0,07	5,2
Pilocarpin	51	100	162,5	155	1,55	97
Sekret uden Stimulation	52	124	143	26	0,21	18
Forsøgsperson XXVII						
Insulin	69	125	357	5	0,04	1,4
Pilocarpin	70	124	340	155	1,25	46
Sekret uden Stimulation	71	128	197	105	0,82	53
Forsøgsperson XXVIII						
Insulin	73	127	138,5	4	0,03	2,9
Pilocarpin	74	120	144	160	1,33	111
Sekret uden Stimulation	75	114	100,5	25	0,22	25
Forsøgsperson XXXII						
Insulin	84	123	443	3	0,02	0,7
Pilocarpin	87	85	157	280	3,29	178

et gennemsnitligt Kloridindhold paa 17 m.eq. l, varierende fra 12—25 m.eq./l.

Disse Tal viser, at Spytsekretionen under Insulin synes hæmmet, og at Spyttilblanding i mange Tilfælde kan betragtes som betydningsløs, i skarp Modsætning til Pilocarpinforsøg, hvor Spyttet kan andrage 1,5 til 2 Gange den secernerede Mavesaftmængde.

Ogsaa *Ihre*¹⁵¹ finder, at Insulin hæmmer Spytsekretionen.

Det fremgaar tydeligt, hvor nødvendigt det er ved Forsøg over Pilocarpins Virkning paa Ventrikelsekretionen at tage Hensyn til og forhindre Spytslugning. De anførte Forsøg viser tillige, at ved fastende Sekret uden Stimulation kan Spytsekretionen ikke betragtes som betydningsløs; det samme maa være Tilfældet, naar den secernerede Mavesaftmængde er ringe, som ved Achyli.

Insulin og Histamin

I den humane Klinik er Histamin det eneste farmakologiske Mid-
del, der i nogen videre Grad er taget i Brug som Prøve for Ventrikel-
funktionen. Det vil derfor være af særlig Interesse at sammenligne
Histaminvirkningen med Insulin.

I Litteraturen findes flere Undersøgelser herover. *Dobreff*⁷⁷ og *Kalk og Meyer*¹⁶⁶ finder, at Insulin ofte er det stærkest virkende af de to. Samme Opfattelse har *Heller*,¹³⁰ der anbefaler Insulin fremfor Hista-
min som Ventrikelfunktionsprøve af følgende Grunde: Man behersker
bedre Insulinvirkningen, dette Stof regnes for mere fysiologisk, og en-
delig undersøger man med Insulin baade Nerve- og Kirtelapparatet,
medens man med Histamin kun undersøger Kirtelapparatet. »Man
kann — — — kaum daran zweifeln, dass der Saft, dessen Sekretion
durch ihn (d. e. der hypoglykämische Reiz) ausgelöst wird, für un-
mittelbare Verdauungszwecke abgesondert wird. Nämlich für die
Verdauung der Nahrung, deren Aufnahme während der Hypoglykämie
aufs stärkste verlangt wird, eben um die Blutzuckersenkung möglichst
schnell zu überwinden«.

Ogsaa *Livieratos og Tselios*²⁰⁸ samt *Salvatore*²⁹⁶ anbefaler at er-
statte Histaminprøven med Insulin, idet de finder væsentlig samme
Virkning, mens Ubehaget ved Insulin er mindre. *Hofstein*,¹³⁹ der ogsaa
finder, at Insulin kan virke lige saa kraftigt som Histamin paa Ven-
trikelsekretionen, fraraader dog Brugen af Insulin som Diagnostikum,
idet Virkningen er afhængig af Blodsukkerkoncentrationen og denne
ikke alene er afhængig af Insulinet, men ogsaa af andre Faktorer, som
vi kun til Dels kender. *Ihre*¹⁵¹ har i omfattende Arbejder betjent sig af
Stimulation med baade Histamin og Insulin og fremsætter interessante
Bemærkninger om Forskellen paa den Ventrikelsekretion, de fremkal-
der. Saaledes skal Histaminvirkningen være analog med Fødens di-
rekte Virkning paa Ventrikelslimhinden, den saakaldte kemiske Fase
i Fordøjelsessekretionen. I Dyreforsøg skal den ved Histamin vundne
Mavesaft vise samme Egenskaber som den, der findes ved Fødens di-
rekte Virkning. Det angives, at Histamin navnlig virker paa de syre-
producerende Celler. Derimod skal Insulin, der antages at virke som
Vagusstimulation, udløst ved Hypoglykæmien, paavirke baade de syre-
og de pepsinproducerende Celler, hvorved den vundne Saft kommer
til at svare til den saakaldte psykiske, cephalogene Fase i Fordøjelses-
sekretionen. Ogsaa Ventrikelsekretets Klorider ligger noget højere efter
Insulin.

Derved fremkommer der Forskel paa de to Stoffers Evne til at
paavirke en nedsat Ventrikelsekretion. *Ihre*¹⁵⁰ anfører 6 Tilfælde af

TABEL 6

Aciditetsmaximum og Sekretvolumen efter Histamin 0,5 mg. subcutant.

Forsøg Nr.	Aciditet				Pepsin		Sekretvolumen			
	Maximum			e. Min.	Maximum	e. Min.	0—30	30—60	60—90	90—120 Min.
	D ₂	Ph.	Cl.							
3	103	110	122	45	256	15	79	106	45	48
6	96	102	117	75	196	25	51	52	28	21
9	113	117	148	50	144	14	42	49	25	
11	96	102	128	32	225	10	29	28		
13	114	120	132	42	324	24	51	40		
80	53	58	97	27	9	12	65	64	29	
89	57	64	117	47	4	17	50	19	15	14
91	42	48	101	62	196	36	21	19		
95	110	116	132	46	324	12	35	24	19	
96	64	70	114	43	256	43	27	19		
98	76	82	127	42	100	14	33	21		
144	104	109	134	35	169	35	98	124		
146	90	96	130	28	49	80	162	44	62	32
Middel	86	92	123	44		26	57	47	32	
				± 3,6		± 5,4	± 10,6	± 9,4		

histaminrefractær Achyli, hvor det er lykkedes ham efter Insulin at fremkalde Produktion af saavel Syre som Pepsin.

Selv har jeg gjort 19 Dobbeltforsøg paa følgende Maade: Paa den ene Dag er givet Histaminhydrochlorid 0,5 mg subcutant, og Ventrikelsekretet er opsamlet fraktioneret paa sædvanlig Maade. Næste Dag er givet Insulin 20 Enh. intravenøst, og Sekretet er atter opsamlet. Flere Forsøg er gjort i omvendt Orden. Resultaterne blev følgende: I 7 Tilfælde fandtes ingen Virkning, hverken af Histamin eller Insulin; det har drejet sig om fuldstændig refraktær Anaciditet.

I 7 Tilfælde fandtes ensartet Virkning af de to Stoffer. (Fig. 27.)

I 1 Tilfælde naaedes højeste Aciditet efter Histamin, og i 4 Tilfælde fandtes endelig den kraftigste Stimulans frembragt af Insulin.

Den efter Histamin udskilte Sekretmængde er paa sædvanlig Maade beregnet pr. Halvtime for de undersøgte Tilfælde, som omfatter 8 med normal Ventrikel, 3 med Ulcus og 2 med anacidt Fastesekret og normalt Ventrikelrøntgenfund.

I første Halvtime efter Histamininjectionen udskilles gennemsnitlig 57 ccm og i anden Halvtime 47 ccm.

Disse Middeltal kan ikke tillægges nogen større Nojagtighed paa Grund af Spredningen og det lille Antal, men viser dog tilstrækkelig tydeligt, at Sekretmængden i første Halvtime efter Histamin ligger over den for almindeligt fastende Sekretion fundne og er af samme Stør-

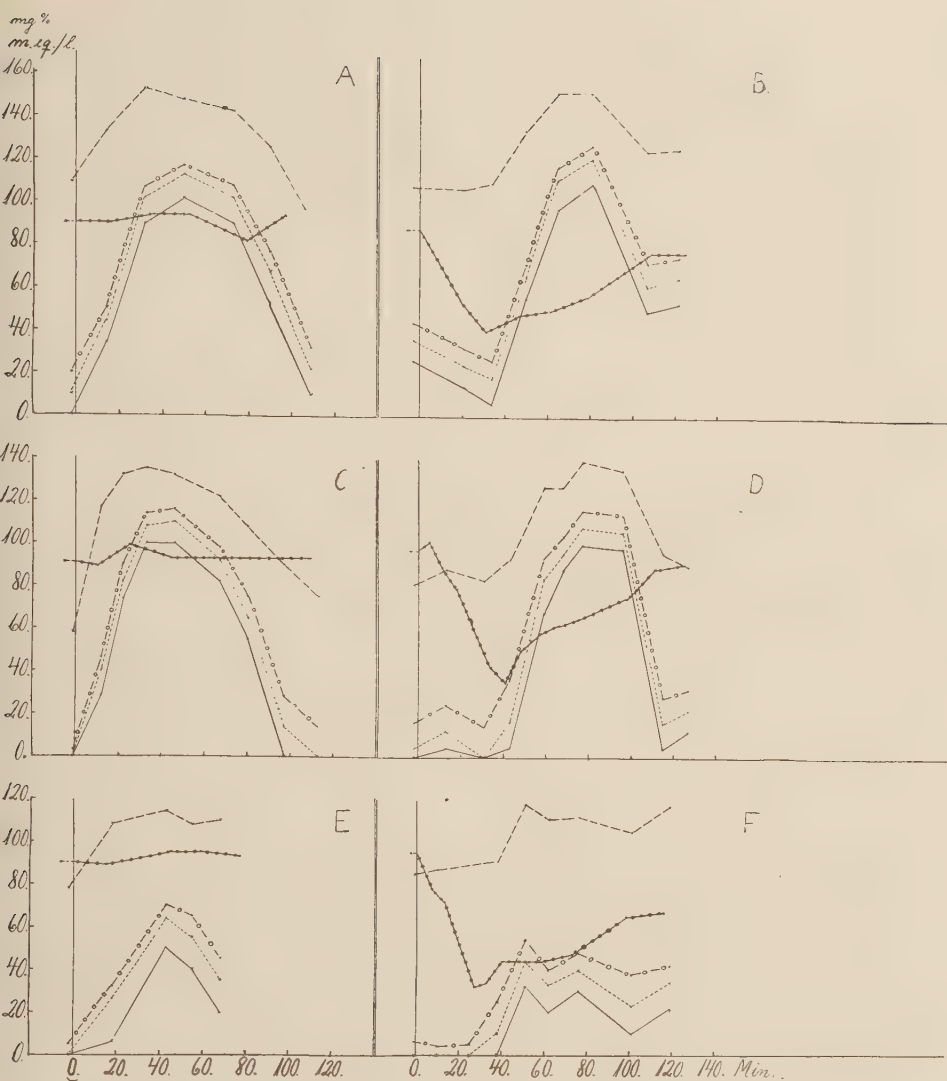


Fig. 27.

Ventrikelsekretion efter Histamin 0,5 mgr. subc. og Insulin 20 Enh. i. v. hos samme Person 2 forskellige Dage. Kurverne til venstre efter Histamin, til højre efter Insulin.

Forsøgsperson IV: A og B. (Forsøg Nr. 9—10.)

» XXXV: C og D. (» » 95—94.)

» XXXVI: E og F. (» » 96—97.)

Tiden regnes fra Injectionen. Signatur som paa Figg. 6 og 7.

relsesorden som den, der findes i anden Halvtime efter Insulin.

Det Aciditetsmaximum, der opnaas efter Histamin i den givne Dosis, ses at ligge nær, hvad der iagttages efter Insulin, baade hvad angaar Aciditet og Klorid. Derimod er der en afgørende Forskel paa Tidspunktet for den gennemsnitlige Indtræden af Aciditetsmaximum. Efter Histamin ses Maximum gennemsnitlig 44 Min. efter Injectionen, medens Maximum efter Insulin ses gennemsnitlig efter 71 Min. Forløb, næsten $\frac{1}{2}$ Time senere. Denne Differens er, som det ses af Middelfejlsberegningen sandsynligvis reel.

Det vil herefter fremgaa, at nogen afgørende Forskel paa den aciditetsstimulerende Evne af Insulin og Histamin synes der ikke at bestaa. Mine Resultater viser snarest en lidt stærkere Virkning af Insulin, men næppe udover, hvad man maa regne med kan skyldes Tilfældigheder.

Pepsinsekretionen efter Insulinhypoglykæmi er omtalt S. 88. Det vil erindres, at Maximum af Pepsinvirksomhed noteres ca. $\frac{3}{4}$ Time efter en intravenøs Insulininjection, samtidig med den begyndende Aciditetsstigning, men ca. $\frac{1}{2}$ Time før Aciditetsmaximum.

Efter Histamin ses et noget andet Forhold. Den maximale Pepsinværdi opnaas, som det ses af Tabellen ca. 15—30 Min. efter Histamininjectionen. Imidlertid ses det efter Histamininjection ofte, at Pepsinværdierne ikke overstiger den fastende Værdi, men tværtimod falder under Sekretionsprocessen.

Dette kan naturligvis forklares paa den Maade, at Histamin ikke stimulerer Pepsinsekretionen. Paa den anden Side maa det paapeges, at i Ventrikelsekretet efter Insulin ses Pepsinmaximum ved Aciditetsstigningens Begyndelse, d. v. s. Pepsinværdierne aftager under den egentlige Aciditetsforøgelse. Der kan tænkes den Forklaring herpaa, at Pepsinet vel stiger, men Volumen af det pepsinholdige Sekret fra Hovedcellerne er ringe i Forhold til det sure Sekret fra Parietalcellerne, saaledes at Pepsinsekretet fortyndes i betydelig Grad, mens den absolutte Pepsinmængde alligevel kan være forøget.

Her skal gengives et Forsøg, der tyder paa, at Insulin dog kan udøve en stærkere pepsinstimulerende Effekt end Histamin. Det drejede sig om en Patient med Hypochyli. Fastende Sekretophentning viste næsten anacidt Sekret med smaa Pepsinværdier, 2 mm. Efter Histamin saas en relativ kraftig Udskillelse af fri Syre, men med uforandret Pepsinværdi. Efter Insulin fandtes en noget mindre Syreudskillelse, men en kraftig, utvivlsom Stimulation af Pepsinsekretionen, til 15 mm.

Ved Afgørelsen, om man til klinisk Funktionsbestemmelse skal be-

nytte det ene eller det andet Stof, maa man tage Hensyn til flere Faktorer:

Begge Stoffer fremkalder Bivirkninger. Histamins mest generende Egenskab er sikkert Tilbøjelighed til at give Hovedpine, der vel i Reglen hurtigt svinder, men i visse Tilfælde kan vare flere Timer. De subjective Gener af Insulin er fortrinsvis Hedefølelse, Hjertebanken og Omtaagethed, meget varierende hos forskellige Individer, men som Regel hurtigt svindende. Nogle Personer føler sig mest generet af det ene, andre af det andet Stof.

I ganske sjældne Tilfælde synes Histamin at kunne virke livstruende (*Maijala*²²⁵), hvilket vist nok ikke er beskrevet ved Insulin i de her givne Doser.

Et andet Forhold, der taler til Fordel for Insulin er, at dettes Virkning beherskes bedre; man kan efter Ønske afbryde Virkningen naar som helst og med praktisk talt øjeblikkelig Virkning ved intravenøs Glucoseinjection. Insulins hæmmende Virkning paa Spytsekretionen er ogsaa en Fordel. Hvad der derimod er i Insulins Disfavn er, at Virkningen indtræder senere end efter Histamin. Aciditetsstigningen begynder ca. 30—45 Min. efter Insulininjectionen og naar Maximum ca. $\frac{1}{2}$ Time senere, d. v. s. 60—75 Min. efter Injectionen, mens ved Histamin Aciditetsstigningen begynder 10—15 Min. efter Injectionen og kulminerer ca. 45 Min. efter denne. De to Stoffer giver saaledes næsten ens Aciditetskurver, men forskudt ca. $\frac{1}{2}$ Time for hinanden.

Som nævnt Side 14 er det fra flere Sider hævdet, at Histamin bevirker ingen eller kun ringe Stimulation af Pepsinsekretionen. Nogen saadan Anke er aldrig rejst mod Insulin, og som vist andet Steds i dette Arbejde, afviger Sekretet efter Insulin ikke kvalitativt fra Sekret, der udvindes fra en fastende, ikke stimuleret Ventrikel. Det vil derfor synes rimeligt, naar der er Tale om Experimenter over Mavesaft, at anvende Stimulation med Insulin fremfor Histamin.

Det maa endelig anføres, at *Ihre*¹⁵⁰ og *Horstmann*¹⁴⁸ har beskrevet Tilfælde, hvor Histamin ikke formaaede at frembringe Syresekretion, mens Insulin derimod kunde bevirke en saadan.

Konklusionen maa blive, at til klinisk Brug som Mavefunktionsprøve er der i Almindelighed ingen Grund til at erstatte Histamin med Insulin som stimulerende Middel, men dette sidste er dog lige saa egnet som Histamin. Hvis det er magtpaaliggende at afgøre om en Anaciditet er absolut refractær, bør Histaminprøven suppleres med Insulin. Drejer det sig om Experimenter, hvor det gælder at skaffe sig Mavesaft, bør Insulin benyttes som Stimulans.

KAPITEL 10

HYPOGLYKÆMIENS BETYDNING FOR INSULINS VENTRIKELVIRKNING

Virkningen paa Ventrikelsekretion af Hypoglykæmi, der ikke er fremkaldt af Insulin

Litteraturen herom er sparsom, hvad der er let forstaaeligt, da Hypoglykæmien, saa udpræget som den er ved Insulinpaavirkning, er ret vanskelig at fremkalde med andre Midler. Der foreligger dog enkelte Meddelelser herom. *La Barre*¹⁸⁷ har benyttet sig af Hepatektomi, der som bekendt bevirker et kraftigt Blodsukkerfald. Herunder saas hos Hunde en Forøgelse saavel af Mavesaftens Sekretionshastighed som af dens Aciditet. I Forsøg med »circulation croisée» paavistes, at Virkningen gaar over det centrale og det parasympatiske Nervesystem, ligesom Tilfældet er med Insulinhypoglykæmien.

*La Barre og Destrée*¹⁹⁶ har desuden hos Hunde fremkaldt Hypoglykæmi ved intravenøs Injection af Glykokol og angiver herved at have set en Forøgelse af Ventriklens Sekretion og Motilitet.

Mens Forholdene ved Hypoglykæmien efter Hepatektomi saaledes skulde være fuldstændig analoge med Insulinhypoglykæmien, synes Forholdene at ligge anderledes ved Phlorrhizinforgiftningen, en Tilstand, der ligeledes er forbundet med Hypoglykæmi, selv om Genesen her er en ganske anden.

*Dünner og Kronenberger*⁷⁹ har undersøgt Virkningen af Phlorrhizin paa Ventrikelsekretionen hos Mennesker, men ganske vist uden mindste Henblik paa den hypoglykæmiske Virkning. De indgav 4–10 mg Phlorrhizin intramuskulært, og Sekretionen undersøgtes med Coffeinprovemaaltid, hvorved angives at være fundet en tydelig Stigning af Aciditeten hos en Del af de undersøgte. Deres Forsøg synes at have strakt sig over 2–3 Timer, og Aciditetsstigningen har indfundet sig efter ca. 1 Time. Blodsukkerforholdene er som nævnt ikke undersøgt.

*Kalk og Meyer*¹⁶⁶ har hos en Hund efter Phlorrhizin i Løbet af

4½ Time set et Blodsukkerfald paa 20 mg%, men herved ikke iagttaget nogen Sekretionsforøgelse.

*Okada og Medarbejdere*²⁵⁶ angiver, at Phlorrhizinhypoglykæmien fremkalder forøget Ventrikelsekretion paa Mavefistelhunde, selv om Blodsukkerfaldet er ringe. Denne Sekretion udebliver, dersom nn. vagi er overskaaret.

Det er allerede blevet nævnt, at Hypoglykæmien efter flere Undersøges Fund udøver en parallel stimulerende Virkning paa Ventriklens Sekretion og dens Motorik.

Saaledes har *La Barre og Destrée*¹⁹² fundet, at ogsaa Ventriklens Bevægelser forstærkes under Blodsukkerfaldet efter Hepatektomi. Phlorrhizinpaavirkning synes derimod at hæmme Ventriklens Motorik, selv om der fremkaldes Hypoglykæmi (*Quigley og Lindquist*²⁷⁰).

*Boldyreff og Stewart*³⁸ anfører et enkelt Forsøg med Synthalin B (Dodekamethylguanidin) 15 mg pr. os hos en Hund med Ventrikelblindsæk. Begyndelsesreaktionen i Blindsækken var neutral og Blodsukkeret 0,096 %. Efter 5 Timers Forløb var Blodsukkeret 0,062 %, Reaktionen neutral; 6½ Time efter Indgiften var Blodsukkeret 0,094 % og Reaktionen sur.

Man har endelig benyttet sig af Forholdene ved den sekundære postalimentære Hypoglykæmi. *Lapp og Dibold*²⁰⁰ har gjort saadanne Undersøgelser. De finder, at ogsaa den postalimentære Hypoglykæmi saavel som Insulinhypoglykæmien resulterer i forøget Ventrikelsekretion, men at de to Ting ikke direkte lader sig sammenligne ved den af dem anvendte Teknik (fastende Sekretophentninger ved Insulinpaavirkning og Indgivelse af vandig Glucoseopløsning ved alimentær Paavirkning af Blodsukkeret.

*Kalk og Meyer*¹⁶⁶ angiver, at den sekundære alimentære Hypoglykæmi fremkalder øget Sekretmængde og Aciditet. Ligeledes angiver de, at Adrenalin giver Sekretforøgelse, naar der udvikler sig en sekundær Hypoglykæmi. Primært giver Adrenalin Blodsukkerstigning, og i denne Fase fandtes ingen Indvirkning paa Ventrikelsekretionen.

Den eneste af de omtalte Metoder, der, bortset fra Insulinindgift, egner sig til at fremkalde Hypoglykæmi hos Mennesker, er Frembringelse af sekundær, alimentær Hypoglykæmi. Forfatterens Resultater hermed skal omtales senere (S. 166). Det maa dog paapeges, at meget taler for, at denne Hypoglykæmiform skyldes Organismens eget Insulin, der udskilles kompensatorisk under en Hyperglykæmi.

Aarsagen til Insulins Ventrikelvirkning

Der er blevet fremsat forskellige Teorier herom. *Heller*¹³⁰ anfører den Hypotese, at den af Insulin fremkaldte Sult reflektorisk gennem Psyken skulde foraarsage Ventrikelsekretion, men bestrider selv denne Tanke, idet Sekretionen kan indtræde, uden at Patienten mærker til Sult. Ogsaa *de Anciães*³⁶ nævner, at Sekretionsforøgelsen indtræder, før den forøgede Appetit og altsaa ikke kan være af psykisk Oprindelse.

Man kunde endvidere tænke sig, at Insulinmolekylet i sig selv besad en stimulerende Evne paa Ventrikelsekretionen, en Virkning, som ifølge det anførte maatte tænkes udløst gennem Vagus.

*Lapp og Dibold*¹⁹⁰ fremsætter denne Anskuelse, idet de mener at have iagttaget Stimulation af Sekretionen, selv om der samtidig med Insulin gives Glucose intravenøst eller rectalt. Senere er de dog ved Forsøg med den postalimentære Hypoglykæmi, som ogsaa bevirker forøget Ventrikelsekretion, kommet til den Anskuelse, at denne er bevirket af Hypoglykæmien. *Boldyreff og Stewart*³³ tænker sig ligeledes en direkte Vaguspaavirkning udøvet af Insulinet og muligvis knyttet til dettes Egenskab af Polypeptid. De begrundet dette med, at de finder, at Begyndelsen af Ventrikelsekretionen gaar forud for Hypoglykæmien, samt at intravenøs Glucoseindgift forbliver uden Virkning paa Sekretionen. *Simici, Popesco og Diculesco*³¹² lader Spørgsmaalet staa aabent.

*Kalk og Meyer*¹⁶⁶ mener endelig, at det ikke er Hypoglykæmien som saadan, der paavirker Ventriklen, men at Hypoglykæmi og forøget Ventrikelsekretion er sideordnede Symptomer paa Hyperinsulinisme. Dog indrømmer de, at den forøgede Sekretion kun kommer i Stand, naar der er indtraadt Hypoglykæmi.

Flertallet af Undersøgere er imidlertid enige om, at Virkningen paa Ventriklen er knyttet til Hypoglykæmien, saaledes *Dobreff*,⁷⁷ *Mahler*,²²¹ *Roholm*,²⁸⁵ *La Barre og de Cespèdes*,^{190, 189} *Heller*¹²⁹ og *Becker og Geis*.²⁵ *Filla og del Piero*⁹⁹) mener, at Sekretionsforøgelsen er det først indtrædende af alle de hypoglykæmiske Symptomer. *Ihre*¹⁵¹ meddeler, at Sekretionsimpulsen synes at falde sammen med Blodsukkerets laveste Punkt. *Okada og Medarbejdere*²⁵⁸ giver Udtryk for en anden Opfattelse, nemlig at det ikke drejer sig om de absolutte Blodsukkerværdier, men derimod om Blodsukkerets Bevægelse i faldende eller stigende Retning, hvilket henholdsvis skulde betinge Stimulation eller Hæmning af Ventrikelsekretionen. *Okada og Medarbejdere* har paa Grundlag heraf opstillet en Teori om humoral og humo-neural Regulation af Ventrikel-, Pankreas- og Galdeseekretionen.

Den første Forklaring, at Sulten reflektorisk skulde bevirke Ventrikelsekretionen, er ikke sandsynlig. Sulten optræder senere end Aciditetsstigningen, og man kan meget vel finde Aciditetsstigning i Tilfælde, hvor der ikke har været mærket Sult. Der bestaar kun en meget løs Relation mellem Sultfølelsen og Aciditetsforøgelsen. (Se herom iøvrigt Kapitel 11.)

At Insulinmolekylet i sig selv skulde kunne bevirke en Stimulation af Ventrikelsekretionen kan ikke paa Forhaand afvises. Talrige Vævs-ekstrakter besidder en saadan Virkning, der minder om Histaminets, uden dog sikkert at skyldes dette Stof (se om Gastrin S. 13 og *Barfred*.¹⁹) Flere Forhold taler imidlertid mod en saadan Anskuelse. For det første optræder Aciditetsforøgelsen efter Histamin og Stoffer af histaminlignende Karakter ca. 15—20 Min. efter subcutan Indgift af Stoffet, mens Aciditetsstigninger efter Insulin intravenøst først optræder ca. 40—45 Min. efter Injectionen. Efter subcutan Insulininjection udebliver Virkningen som oftest. Dette er ganske modsat Forholdene ved Histamin, idet dettes Virkning er mest udtalt ved subcutan Indgift.

Endvidere udebliver Insulinvirkningen fuldstændig, dersom der samtidig med Insulin indgives Glucose i en Dosis, som ophæver Hypoglykæmien. Ganske vist kan Glucoseindgift i tilstrækkelig Dosis ogsaa hæmme Histaminvirkningen. Forholdene ved Diabetes mellitus viser dog klart Forskellen mellem de 2 Stoffer. Medens Histamin er virksomt ogsaa ved Diabetes mellitus, mangler som vist Insulins Ventrikelvirkning fuldstændig, saalænge Blodsukkeret er forhøjet eller normalt; først ved subnormalt Blodsukker kan der indfinde sig en Aciditetsstigning, som dog ved Diabetes er mindre udtalt end hos Ikke-Diabetikere.

Yderligere viser de Side 102 ff. omtalte Forsøg ogsaa, at der eksisterer en nøje Sammenhæng mellem Hypoglykæmien og Aciditetsstigningen. Dersom Insulin ikke fremkalder Hypoglykæmi, kommer der ingen Aciditetsstigning. (Forsøg 141—142—143.) Fig. 17.

Teorien om, at Aciditetsstigningen og Hypoglykæmien er to sideordnede af hinanden uafhængige Virkninger af Insulin, lader sig ikke godt forene med det anførte. Desuden viser det sig, at Gennemsnitsværdierne for Blodsukkerminimum og Aciditetsstigning ligger meget konstant, men saaledes at Blodsukkerminimum indtræder ca. 15 Min. før Aciditetsstigningen. Dette tidsmæssige Forhold synes i høj Grad at støtte den Antagelse, at Hypoglykæmien er Aarsag til Aciditetsstigningen.

Alle disse Forhold taler i samme Grad som de afkræfter de øvrige nævnte Muligheder, til Gunst for den Antagelse, at Aciditetsstigningen

skyldes Hypoglykæmien. Det næste Spørgsmaal bliver da: Hvorledes udøver Hypoglykæmien den nævnte aciditetsstimulerende Virkning.

En teoretisk Mulighed er, at den af Hypoglykæmien udløste sekundære Adrenalinsekretion (*Cannon, Mc.Iver og Bliss*³¹) kunde ligge til Grund for Ventrikelvirkningen.

I Litteraturen findes adskillige Undersøgelser over Adrenalins Virkning paa Ventrikelsekretionen.

De første Undersøgelser herover skyldes *Yukawa*,³⁵⁸ der gav Prøvemaalet 2 paa hinanden følgende Dage og sidste Dag tillige 8 Draaber Adrenalinchlorid. Herved konstaterede han højere Værdier af Aciditeten ved sidste end ved første Prøvemaalet. Ved Forsøg paa Hunde med Pavlov Blindsæk fandtes forøget Sekretion herfra efter Indgift af 8 Draaber Adrenalinchlorid i den store Mave; samme Virkning havde intravenøs Injection af Adrenalin.

*Loeper og Verpy*²¹¹ har foretaget Prøvemaaletsundersøgelser paa Mennesker dels uden, dels med samtidig Indgift af Adrenalin intramuskulært. De fandt herved, at Adrenalin forøger saavel Totalaciditet som især den fri Syre. Maximum af Forøgelsen naas ca. 1 Time efter Injectionen for saa atter at klinge af. Forøgelsen andrager 10–20 % af Begyndelsesværdien for Aciditeten og er mest udtalt hos hyperacide og Ulcuspatienter.

*Rogers, Rahe og Ablahadian*²⁸¹ finder ved Forsøg med talrige internt secernerende Glandlers Sekret, at Adrenalin hæmmer Ventrikelsekretionen.

*Hess og Gundlach*¹³¹ saa baade ved intravenøs og ved intramuskulær Injection af Adrenalin hos Hunde en hæmmende Virkning paa Ventrikelsekretionen af mindst 15 og højst 200 Min. Varighed.

*Alpern*⁷ finder ved Skinfodringsforsøg paa Hunde med Oesophagotomi og Ventrikelfistel, at Adrenalin i sig selv ingen Virkning har, men frembringer en Hæmning af 5–10 Min. Varighed af den ved Skinfodring fremkaldte Sekretion.

*v. Sirotinin*³¹⁴ har ved Forsøg paa Hunde med Ventrikelblindsæk a. m. Heidenhain fundet, at Adrenalin dels selvstændigt virker stimulerende paa Sekretionen efter en Latenstid paa 40–50 Min., dels forstærker den digestive Sekretion. Latenstiden forklarer *v. Sirotinin* ved en initial Karkontraktion i Ventriklen eller muligvis ved, at Adrenalin irriterer sekretionshæmmende Traade i Splanchnicusgebetet.

Ved Adrenalininjection kan da baade de excitosekretoriske Splanchnicustraade og de sympatiske Hæmningstraade i Vagus blive irriteret, hvorfor Virkningen bliver usikker og uoverskuelig.

*Scimone*³⁰⁴ angiver (efter et meget kort Referat), at Adrenalin ikke indvirker paa Ventrikelsekretets Mængde, men forøger fri HCl og Totalaciditet. -

*Badylikes*¹⁷ fandt, at Adrenalin ved subcutan Injection i 80 % af Tilfældene bevirkede forøget Aciditet, i 20 % nedsat Aciditet, medens Sekretmængden øgedes i 50 %, faldt i 25 % og forblev uforandret i 25 % af Tilfældene.

*Kerppola*¹⁷⁹ meddeler, at 1 mg Adrenalin intramuscultært hos sunde Personer ingen Ventrikelsekretion fremkalder. Hos Patienter med Mavesygdomme findes noget hyppigere Saltsyre i det fastende Sekret efter Adrenalinindgift end ellers.

*Roholm*²⁸⁶ fandt ved fraktioneret Ophentning af Ventrikelsekret efter 1 mg Adrenalin subcutant ingen Afvigelse fra Fastesekretionen.

*Suda*³²⁵ forklarer Adrenalins Ventrikelvirkning dels som en Irritation af de hæmmende, sympatiske Traade, der forløber i Vagus, dels som en Irritation af de excitosekretoriske sympatiske Traade i nn. splanchnici. Ved Skinfodringsforsøg overvejer den hæmmende Virkning, ved en »lille Mave« a. m. Pavlov er den hæmmende Virkning svagere. *Suda* forklarer v. *Sirotinins* Resultater med Maveblindsæk a. m. Heidenhain saaledes, at de sympatiske excitosekretoriske Splanchnicustraade her er bevaret, mens Vagusinnervationen mangler, hvorfor Adrenalin her virker stimulerende.

Grunden til at Hæmningen er stærkere ved Skinfodring end ved en »lille Mave« antages at være, at i førstnævnte Tilfælde er Stimulationen udøvet alene gennem Vagus excitosekretoriske Traade, mens i det andet Tilfælde hertil desuden kommer et reflektorisk Irritament udløst gennem Ventrikelvæggen gennem de excitosekretoriske Vagus- og Splanchnicustraade samt et kemisk Irritament.

Disse Litteraturangiverser er, som det ses, modstridende, idet der er set baade Stimulation, Hæmning og ingen Paavirkning af Ventrikelsekretionen efter Adrenalin.

Der maa dog lægges særlig Vægt paa *Roholms* Fund, idet han med samme Teknik har undersøgt Virkningen baade af intravenøs Insulin-injection og subcutan Adrenalininjection. Mens Insulin gav Sekretstimulation, var Adrenalin uden Virkning.

Mine Forsøg herover (Nr. 50, 52, 53; 69, 71, 72; 73, 75 og 76) er udført paa sædvanlig Maade med fraktioneret Ophentning af Sekret 3 Dage efter hinanden, idet den paagældende Forsøgsperson een Dag har faaet Insulin, 20 Enh. intravenøst, en anden Dag ingen Paavirkning og en tredje Dag Adrenalin 1 mg subcutant. Adrenalin fandtes herved uden sikker Virkning paa Sekretmængde, Aciditet eller Pepsin, hverken i stimulerende eller hæmmende Retning. I alle tre

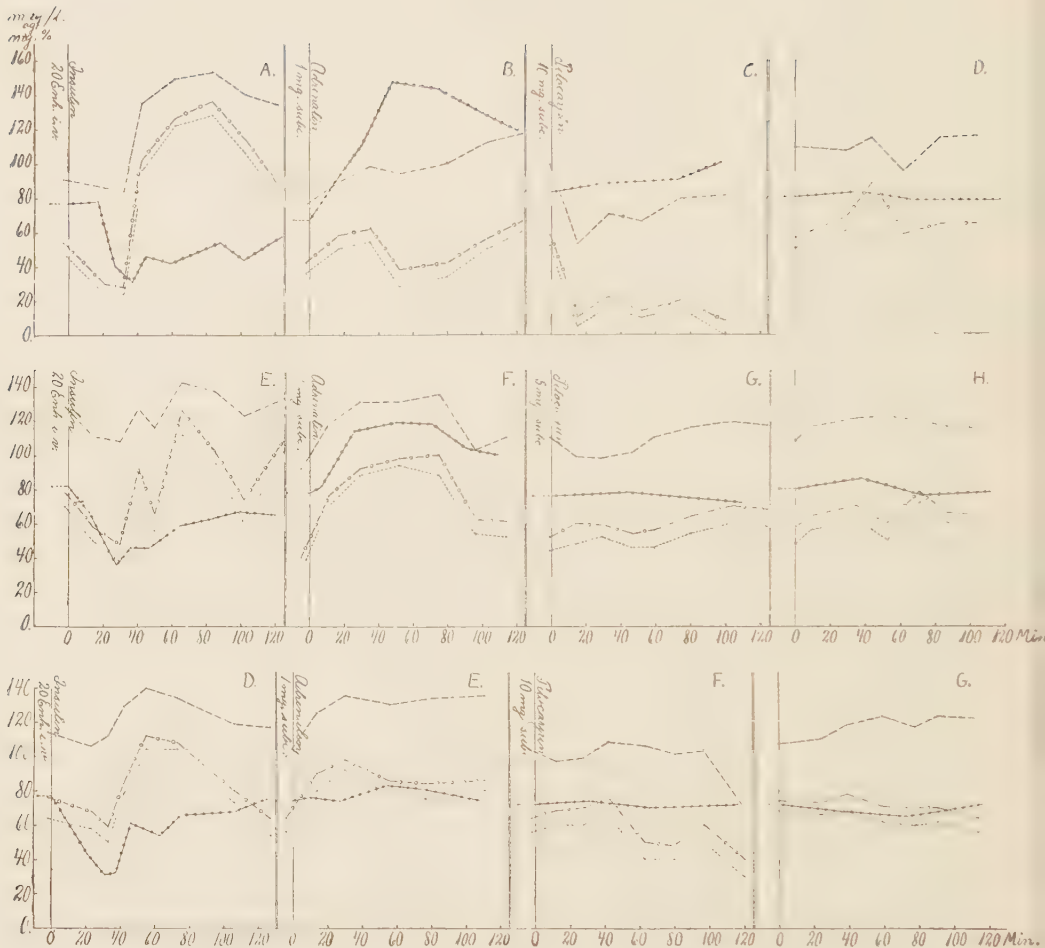


Fig. 28.

Ventrikelsekretionen efter Insulin, Adrenalin og Pilocarpin.

Forsøgsperson XIX: A, B, C og D. (Forsøg Nr. 50—53—51—52.)

» XXVII: E, F, G og H. (» » 69—72—70—71.)

» XXVIII: D_I E_I F_I og G_I (» » 73—76—74—75.)

Den sidste Kurve i hver Række betegner et Forsøg uden Stimulation.

Signatur som paa Figg. 6 og 7. Tiden regnes fra Injectionen.

Der ses: efter Insulin som sædvanlig Aciditetsstign.

efter Adrenalin tvivlsom Virkning.

efter Pilocarpin ingen Virkning.

Tilfælde er der kommet Pulsacceleration og Blodsukkerstigning efter Adrenalinet. Fig. 28.

Der er den Vanskelighed ved Bedømmelse af Adrenalinforsøgene, at man ikke ved, om den indgivne Adrenalinmængde er af samme Størrelsesorden som den, der opstaar i Insulinforsøgene, i hvert Fald maa man under disse regne med en mere protraheret Adrenalinvirkning end den, der kan udfoldes af en enkelt subcutan Injection. Der er iøvrigt meget ringe Grund til at antage, at det sympaticusirriterende Adrenalin skulde bevirke Aciditetsstigning; de Forsøg, der foreligger med Stimulation af de sympatiske Nerver til Ventriklen (nn. splanchnici) har ikke givet nogen Syrestigning (se S. 17). Antager man efter *Cannons* »Katastrofeteori«, at emotionel Affekt er forbundet med Adrenalinudskillelse, synes det end mere usandsynligt, at Adrenalin skulde stimulere Ventrikelsekretionen, eftersom det er klarlagt, at Affekter udover en kraftig hæmmende Virkning paa Ventrikelsekretionen (*H. I. Schou*³⁰¹).

En anden Mulighed er, at Hypoglykæmien virker direkte paa Ventriklens Kirtelceller og glatte Muskulatur. Der foreligger imidlertid ingen teoretiske eller experimentelle Grunde til at antage denne Virke-maade, tværtimod synes den at udelukkes af Forsøg af *La Barre og Medarbejdere*.^{188, 187, 191} Disse finder, at Vagotomi ophæver den stimulerende Virkning, baade naar Hypoglykæmien bevirkes af Insulin, af Hepatektomi og af Hyperaminoacidæmi. Stimulationen er cerebralt betinget, idet den opstaar ogsaa i en Ventrikel, der innerveres fra et Hovede, der kun ved nn. vagi er forbundet med truncus og som ved »circulation croisée« gennemstrømmes af hypoglykæmisk Blod fra et andet Forsøgsdyr.

*Quigley og Templeton*²⁷³ samt *Lalich, Youmans og Meek*¹⁹⁸ har fundet, at Insulin efter Vagotomi ikke mere virker stimulerende paa Ventriklens Bevægelser. Da Motorik og Sekretion efter alle foreliggende Resultater at dømme synes at forløbe parallelt efter Hypoglykæmi, maa det anses for sandsynligt, at heller ikke Sekretionen er perifert betinget.

Yderligere har *La Barre og Destrée*¹⁹³ ved Forsøg over den forøgede Ventrikelmotorik, der efter Hypoglykæmi forekommer parallelt med den øgede Ventrikelsekretion, fundet, at denne Hyperaktivitet af Ventriklens ogsaa indtræder hos Dyr, hvor Hjernehemisfærerne er fjernet. Dersom derimod regio thalamica eller hypothalamica fjernes, fremkalder Hypoglykæmi ikke mere nogen forstærket Motorik af Ventriklens. *La Barre og Wauters*¹⁹⁷ har endvidere paavist, at Medinal hæmmer den hypoglykæmisk betingede Ventrikelsekretion, mens Chloral er uden Virkning i denne Henseende, og tilskriver dette Forhold, at Barbitur-

syrepræparaterne hæmmer de thalamiske Centra, men Chloral indvirker paa Hjernebarken.

Disse sindrigt udtænkte og udførte Forsøg sandsynliggør Tilstedeværelsen af et for Hypoglykæmi følsomt Centrum i thalamus eller hypothalamus, som indvirker paa Ventrikelfunktionen. Forsøgene trænger dog til Bekræftelse fra anden Side.

Et betydende Argument for, at den hypoglykæmibetingede Ventrikelsekretion er centralt nervøst betinget er, at alle øvrige af Hypoglykæmi fremkaldte Symptomer kan betragtes som udløst via Centralnervesystemet, baade Hypotoni, Sved, Temperaturfald og naturligvis især de rene neurologiske Symptomer som Reflexforandringer, Kramper og Bevidsthedstab. Ogsaa Adrenalinsekretionen maa anses for udløst via nn. splanchnici.

Hvorvidt Paavirkningen af Centralnervesystemet under Hypoglykæmi sker humoralt eller reflektorisk unddrager sig i Øjeblikket vor Viden, det førstnævnte er vel det sandsynligste.

KAPITEL 11

SULT OG HYPOGLYKÆMI

De Symptomer, der optræder efter intravenøs Insulinindgift, er ofte beskrevet i Litteraturen, (se *Norgaard og Hess Thaysen*,²⁵² *Nordsted, Norgaard og Hess Thaysen*²⁵⁵ og *Roholm og Hess Thaysen*.²⁸⁷) Symptomerne er især Stigning af Pulsfrekvensen, Stigning af det systoliske og Fald af det diastoliske Blodtryk, Palpitationer, desuden Svimmelhed, Hypotoni af Muskulaturen, Søvnighed, Træthed, Blegthed, Hedefølelse, Sved, motorisk Uro og Sult. Ved kraftigere Paavirkning som ved Insulinchokbehandling ses svære Symptomer fra Nervesystemets Side, Svind af Reflexer, Bevidstløshed og Kramper.

Symptomer som de nævnte er ogsaa iagttaget ved de i dette Arbejde refererede Forsøg. Der er lagt særlig Vægt paa Symptomer fra Ventriklens Side, mens derimod Reaktion fra Karsystemet i Reglen ikke er kontrolleret.

Som allerede nævnt er Sult langt det hyppigste af de til Fordøjelsesapparatet lokaliserede Symptomer, som optræder under Insulinpaavirkning. I de her meddelte Forsøg forekom Sult i 43 af 54 Tilfælde.

De noterede Udtalelser fra Patienter under Insulinhypoglykæmi giver Sulten i alle dens Grader: »Jeg har saadan en Lyst til min Morgenmad, det har jeg ikke haft de andre Dage.« »Ih, hvor er jeg sulten.« »Kunde spise en hel Okse.« »Saa sulten, som jeg ikke har været i lange Tider.«

Insulin indtager en ganske ejendommelig og enestaaende Stilling ved sin Evne til at fremkalde en Sult, der ikke kan skelnes fra den fysiologiske. Tidspunktet for Sultens Optræden er yderst varierende. Som Regel optræder Sulten 35—70 Min. efter en intravenøs Insulininjektion. Gennemsnitstidspunktet for Sultfølelsens Optræden er 53 Min. efter Injectionen; men dette Tal har kun ringe Interesse, da Enkeltværdierne er yderst spredte og kan ligge betydeligt før eller efter dette Tidspunkt. I nogle af Forsøgene optræder Sulten først et Par Timer efter Insulinindgiften, og det er i saa Fald tvivlsomt, om den er

foraarsaget af Insulinet, maaske har det drejet sig om spontant optrædende Sult. I andre Tilfælde har Sulten været til Stede lige fra før Insulininjectionen og kan i saa Fald ikke være foraarsaget af denne. Ganske vist ophører en i Forvejen tilstedeværende Sult ofte umiddelbart efter Forsøgets Begyndelse for igen at indfinde sig $\frac{1}{2}$ til 1 Time efter Insulininjectionen, som altsaa ogsaa i disse Tilfælde sandsynligvis har bevirket Sulten.

Anvendes Forsøgene med almindelig fraktioneret Sekretophentning uden Stimulans og Histaminforsøgene som Kontrol, viser det sig, at der i disse Tilfælde praktisk talt ikke optræder Sult. Skulde der fra Begyndelsen af være Sult til Stede, ophører den i Reglen straks efter Forsøgets Igangsættelse, saaledes at det er sikkert, at hverken Forsøgsanordningen i sig selv eller Histamin er i Stand til at fremkalde Sult.

Tidspunktet for Sultens Forekomst ligger altid senere end Blodsukkerminimum og er et i Forløbet af Insulinpaavirkningen ret sent optrædende Symptom. Dette er i Overensstemmelse med, hvad der er fundet af *Nordsted, Norgaard og Hess Thaysen*.²⁵⁵ Det første subjective Symptom, som Individet mærker efter Insulinindgift, er yderst sjældent Sult. Til Gengæld vedvarer Sultfølelsen meget ofte efter at samtlige andre subjective Insulinsymptomer er svundet. Sulten adskiller sig herved fra de fleste af de øvrige hypoglykæmiske Symptomer, som har deres Maximum, samtidig med Blodsukkerminimum.

Heller ikke Aciditetsstigningen staar i særlig nøje Forbindelse med Sulten. Det ses af Tabellen, at Aciditetsstigningen forekommer i næsten alle de Tilfælde, hvor Ventriklens har Eyne til at secernere Syre og gennemsnitlig 44 Min. efter Injectionen, medens paa den anden Side Sultfølelsen manglede i $\frac{1}{3}$ af Tilfældene og optræder et meget varierende Antal Min. efter Insulininjectionen.

Det er vigtigt, at Sulten meget vel kan forekomme i Tilfælde, hvor der er fuldstændig refractær Anaciditet. Dette Faktum i Forbindelse med, at Histamin ikke formaar at fremkalde Sult trods rigelig Ventrikelsekretion, viser, at Sultfølelsen er uafhængig af Mavesaftsekretionen.

Det er en gængs, næsten populær Anskuelse, at Sult i Almindelighed skyldes en Hypoglykæmi. Denne Anskuelse er utvivlsomt induceret af det Faktum, at Insulin bevirker baade Hypoglykæmi og Sult. I den for-insulinære Tid har man vist nok aldrig sat Sultfølelsen i Forbindelse med Blodsukkeret. Dog finder man hos *Carlson*,⁵² (p. 230—231) i 1916 Betragtninger gaaende i denne Retning, idet han paaviser, at Ventriklens Sultkontractioner er forøget ved Diabetes mellitus, Inanition, fysisk Anstrengelse, stærk Kulde, samt Phlorrhizindiabetes. Han

anfører, at fælles for disse Tilstande er 1) Acidose i forskellig Grad, 2) Vævene kan enten ikke forbrænde Sukker eller der er mindre Sukker tilgængeligt for Vævene, da Sukkeret udskilles eller oxyderes. *Carlson* tænker sig heri mulige Aarsager til Sulten.

Det er i det hele taget en stor Vanskelighed, at Spørgsmaalet, baade om Sultens Genese og Sultfølelsens perciperende Organ, er saa uklart. Det ligger ret nær at søge en Samhørighed mellem Sult og Mavesaftmængde. Dette Synspunkt er skarpest udtrykt af *Pavlov*²⁶¹ (p. 99) i hans kategoriske Udtalelse: Appetit er Saft — fremsat paa Basis af hans velkendte Paavisning af den reflektoriske Mavesaftsekretion, der udløses af appetitvækkende Stoffer.

Pavlov synes ikke at skelne mellem Appetit og Sult (hvilket iøvrigt næppe er muligt i Dyreforsøg), hvorimod *Carlson*⁵² (p. 98) mener, at Appetit og Sult er to kvalitativt forskellige Følelser og ikke to forskellige Styrkegrader af samme Følelse »the central and essential element in appetite is the memory processes of past experience (sight, smell, taste) with palatable foods.« Derimod defineres Sult af *Carlson*⁵² (p. 6—7) som: »feeling of somewhat uncomfortable tension, accompanied by a feeling of »emptiness« in the epigastric region — — — frequently certain accessory phenomena are present. The most common of these is a feeling of general lassitude and weakness, headache, nausea, nervous irritability and even fainting may appear as part of the hunger complex.«

Det forekommer Forf., at *Carlson* har Ret i dette Synspunkt. Appetit er en behagelig Følelse, mens virkelig Sult, som normalt kun sjældent forekommer i en almindelig civiliseret Tilværelse, er en decideret ubehagelig Følelse. Det er vel ogsaa almen erkendt, at man kan have Appetit uden at være sulten, »Maven bliver mæt før Øjnene«.

Iøvrigt er det allerede omtalt, at Forsøg paa Patienter med Anaciditet, samt med Histamin viser, at Sultfølelsen maa være uafhængig af Saftsekretionen.

En anden Sultteori er den af *Cannon og Washburn*⁵⁰ og *Carlson*⁵² forsvarede, der gaar ud paa, at Sultfølelsen skyldes Kontraktioner af Ventriklen, »hunger contractions«. Teorien er af gammel Dato, men især *Carlson* har underbygget den med et meget omfattende experimentelt Arbejde, og mange Ting synes at tale for dens Rigtighed. Teorien formaar at forklare Sulten under Insulinhypoglykæmien, idet der foreligger en Række Arbejder, der viser, at Insulinhypoglykæmi er ledsaget af forøget motorisk Aktivitet af Ventriklen. Da nærværende Arbejde ikke omfatter Undersøgelser over Motoriken, kan der ikke her tages afgørende Stilling dertil. Imidlertid skal der anføres visse Undersøgelser som kun daarligt lader sig forene med *Carlsons* Teori.

*Oline Christensen*⁵⁸ (p. 41) fandt ingen tidsmæssig Sammenhæng mellem Sultfølelsen og Ventriklens Kontraktioner, og heller ikke Sultfølelsen efter Insulin var forbundet med Ventrikelkontraktioner; der anvendtes dog kun 8 int. Enh. subcutant injiceret, og Blodsukkerets Forhold er ikke meddelt.

*Wangensteen og Carlson*³⁴⁴ beskriver en Patient, paa hvem Ventriklen var blevet fuldstændig fjernet paa Grund af et Carcinom, og der blev dannet Anastomose mellem oesophagus og jejunum. Begge nn. vagi var blevet overskaaret ved Operation. 10 Mdr. senere blev Patienten efterundersøgt og befandt sig i fuldstændig godt Helbred. Denne Patient følte sig hyppigt sulten. Han beskrev sin Sultfølelse som en Tomhed i Maven, efterfulgt af Mathed, og angav at hans Maade at føle Sult paa var akkurat den samme som før Operationen, blot blev han hyppigere sulten end før, maaske fordi han indtog mindre Fødemængder.

Ifølge *Brun*⁴⁸ kan typiske Sultsmerter fremkaldes hos Ulcuspatienter ved peroral Indgift af Adrenalin.

Endelig har man tænkt sig Sultfølelsen som en almen Følelse, og Ventrikelfænomenerne som lokale Manifestationer af denne Almentilstand (se *Norpoth*²⁵³ og *Hoelzel*¹³⁵). Sultfølelsen skulde herefter udløses paa Grund af at Næringsstofferne i Blod og Væv efterhaanden opbruges. Saaledes mener *Hoelzel og Kleitman*¹³⁶ at have fundet, at Kulhydratmangel bevirker Sultkontraktioner, mens Proteinmangel fremkalder paaskyndet Respiration. Noget nærmere om den Mekanisme, hvor igennem den almene Sultfølelse paavirker de enkelte Organer, navnlig Ventriklens Bevægelser, vides ikke.

Der kan næppe bestaa megen Tvivl om, at til syvende og sidst maa det være Mangel paa Næringsstoffer, der udløser Sultmekanismen. Men om dette sker gennem Ophobning af abnorme Stofskifteprodukter eller nedsat Mængde af normalt i Blodet forekommende Stoffer, og hvor Angrebepunktet er, vides ikke i Øjeblikket.

Hvad Spørgsmaalet om Hypoglykæmi angaar, er det ganske klart, at denne Tilstand formaar at frembringe Sult. Men det omvendte, at enhver Form for Sult skyldes Hypoglykæmi, er ikke Tilfældet. Nærværende Forsøg har vist, at hos de undersøgte Personer, der har været fastende i 12—18 Timer, har der aldrig spontant udviklet sig en Hypoglykæmi af den Størrelsesorden, som er nødvendig for at fremkalde Sult efter Insulin. Naturligvis er det ikke nogen lang Faste, der her er Tale om, men dog tilstrækkelig til at fremkalde en kraftig Trang til Føde, og længere Tids Faste forekommer ikke i det daglige Liv. Det er muligt, at der ved længere varende Inanition kan opstaa virkelig hypoglykæmiske Blodsukkerværdier, saaledes som fundet af *Hoelzel*

og *Kleitman*,¹³⁶ men det maa anses for meget usandsynligt, at Hypoglykæmi er den normale Regulator for Trangen til Føde. Der kan imidlertid tænkes den Mulighed, at Sulten staar i Forbindelse med Processer i Kulhydratstofskiftet (f. Eks. Glykogenedbrydning i visse Væv), som under normale Forhold ikke giver sig til Kende ved Forandringer i Blodsukkeret, og som accentueres under en hypoglykæmisk Tilstand.

Iøvrigt gælder det, at Sulten lige saa lidt som de øvrige Insulinsymptomer udvikler sig ved faldende Blodsukker (efter intravenøs Injektion af 20 Enh.), men først efter at Blodsukkerminimum er passeret, altsaa ved stigende Blodsukker. Dette taler stærkt imod, at et bestemt Blodsukkerniveau skulde være Sultens Udløser.

Endelig skal anføres det kendte kliniske Faktum, at Diabetes mellitus er forbundet med Sult, til Trods for Hyperglykæmien.

Det maa saaledes være en af de af Hypoglykæmien bevirkeede Stofskifteforandringer, der fremkalder Sulten. En Vanskelighed er det at finde en fælles Faktor for Hypoglykæmi og den diabetiske Hyperglykæmi. Det maa dog paapeges, at selv om de to Tilstande er modsat rettede, kunde der dog i visse Væv findes delvis ensartede Processer f. Eks. en Glykogenedbrydning. Bl. a. er den diabetiske Lever glykogenfattig, og det har vist sig, at Insulin, modsat tidligere Opfattelser, ikke bevirker Glykogenophobning i Leveren, muligvis endda ogsaa kan bevirke Glykogenedbrydning. (*Lundsgaard, Nielsen og Ørskov*,²¹⁴ *Bodo og Marks*³⁵). Man kunde da tænke sig, at Glykogenedbrydning paa en eller anden Maade var i Stand til at frembringe Sult og herigenem (reflektorisk?) paavirke Ventriklens Motorik. Denne Antagelse er dog fuldstændig hypotetisk.

Ogsaa Centralnervesystemet paavirkes af Blodsukkerændringer, men noget nærmere om Mekanismen herved kan næppe siges. Tilstedeværelsen af et eller flere Hjernecentrer for Ventrikelfunktionen er flere Gange angivet. Saaledes har *Beattie og Sheehan*²² samt *Kabat, Anson, Magoun og Ranson*¹⁶² paavist et Centrum for Ventrikelperistaltiken i Hypothalamus (hos Katte). *Watts*³⁴⁷ finder hos Aber forøget Peristaltik efter Exstirpation eller faradisk Irritation af Cortex cerebri hos Aber, i et enkelt Tilfælde ogsaa forøget Ventrikelsekretion. Ifølge *Gauss*¹¹¹ er Banen for Konnexen mellem Hjernen og tractus gastrointestinalis følgende: Cortex, hypothalamus, nucleus ruber, substantia nigra, n. vagus.

Som omtalt S. 135 har *La Barre og Medarbejdere*¹⁹³ i reg. hypothalamica paavist et hypoglykæmifølsomt Centrum for Ventrikelsekretionen.

KAPITEL 12

FORHOLDET MELLEM ACIDITET, KLORID OG SEKRETIONSHASTIGHED I VENTRIKELSEKRETET

Der rejser sig det Spørgsmaal, om Værdierne for Mavesaftens Bestanddele staar i et bestemt Afhængighedsforhold til hinanden eller er ganske tilfældigt spredt, eller udtrykt paa en anden Maade: Er f. Eks. Aciditets- og Kloridværdierne Funktioner af hinanden eller uafhængige af hinanden, saaledes at man lige saa hyppigt kan finde høj Aciditet og høj Kloridværdi som lav Aciditet og høj Kloridværdi?

For at løse dette Problem er Resultaterne fra alle Sekretprover ordnet efter Aciditetsværdierne, saaledes at alle Prover med Aciditet 1–9 m.eq./l. er samlet i een Gruppe, Proverne med Aciditet 10–19 m.eq./l. i en anden Gruppe og saa fremdeles. Gruppen med Aciditet 0 er opført særskilt. I hver af disse Grupper beregnes Middeltallet af saavel Sekretionshastighed som Aciditet, Pepsin og Klorid (jvf. S. 49).

I Tabellen anføres Resultaterne af disse Middeltalsberegninger for alle Grupper af Sekretprover, vundet under Insulinpaavirkning. Til lige er anført Middelfejlen paa Middeltallet samt Spredningen af Enkeltresultaterne for Kloridværdierne.

Til Sammenligning er anført Beregning for 172 Prover af fastende Sekret, ophentet paa et paa samme Maade sammensat Materiale af Patienter. (Se S. 51.) Det fastende Sekret er her ligeledes vundet kontinuert fraktioneret, saaledes at man kender det Tidsrum, i Lobet af hvilket hver enkelt Prove er secerneret og saaledes kan beregne Sekretionshastigheden.

Det ses af Tabellen, at der findes en nøje Sammenhæng mellem Aciditet og Kloridindhold. Til stigende Aciditet svarer stigende Kloridindhold. Beregningen af Spredningen og Middelfejlen viser, at der er ret snævre Grænser for hver enkelt Gruppe. Ved Aciditeten 0 findes saaledes en gennemsnitlig Kloridværdi $70 \pm 4,8$ og en Spredning paa 20, d. v. s. ca. $\frac{2}{3}$ af Kloridværdierne kan ventes at findes inden for 50 og 90 m.eq./l. Ved højere Aciditetsværdier findes snævrere Grænser.

Gruppen med Aciditet mellem 60 og 69 viser en gennemsnitlig Kloridværdi paa $114 \pm 2,2$ og Spredning ± 10 , medens Gruppen paa Aciditet 100—109 viser en Gennemsnitskloridværdi paa $135 \pm 0,9$ med Spredning paa ± 5 .

Neutralkloriderne viser en tydeligt aftagende Tendens fra 70 m.eq./l. ved Aciditeten 0 til ca. 20 m.eq./l. ved de højeste Aciditetsværdier.

Sekretionshastigheden viser i Modsætning hertil kun ringe Parallelisme med Aciditeten, idet der dog findes en Tendens til øget Sekretionshastighed ved stigende Aciditet. Gennemsnitlig secernerer der ca. 1 ccm pr. Min. ved de lavere Aciditetsværdier og 2 ccm pr. Min. ved de højere Værdier.

Pepsinmængden viser en stigende Tendens, naar Aciditeten stiger fra 0 til moderate Værdier. Ved højere Aciditeter er der tilsyneladende ikke Parallelisme mellem Pepsin og Aciditet. Ved Aciditeten 0 findes en gennemsnitlig Pepsinværdi paa 52, mens der ved Aciditeter paa 80 og derover findes ca. 200 (maalt ved Kvadratet paa de fordøjede Længder).

Sammenligner man Forholdene ved Ventrikelsekret, der er vundet ved Insulinpaavirkning med Sekretprøver, der er fremkommet ved Ophentning uden Anvendelse af nogen Stimulans (Tabel 2), findes en vidtgaaende Overensstemmelse. Ganske vist forekommer de højeste Aciditetsværdier ikke ved almindelig Ophentning uden Stimulation, idet der herved sjældent findes Syreværdier over 70—80 m.eq./l. (jeg har aldrig fundet nogen Aciditetsværdi over 94 i Sekret uden Stimulation), mens der efter Insulinstimulation hyppigt findes Aciditetsværdier over 100 (den højeste fundne har været 142). De Grupper, for hvilke der kan foretages en Sammenligning, d. v. s. Grupperne med Aciditet paa 0—80, er imidlertid næsten ens med Hensyn til Værdierne for Totalklorid, Neutralklorid, Sekretionshastighed og Pepsintal. Den eneste Afvigelse, der i nogen betydelig Grad overstiger den efter Middelfejlen ventelige, findes i Gruppen med Aciditet 30—39, hvor der i Insulingroupen findes et gennemsnitligt Kloridtal paa 100, i Fastesekretgruppen 86. Denne Afvigelse er dog sikkert tilfældig, idet Sammenligning med Tallene paa begge Sider viser, at det første Tal utvivlsomt er for højt, det sidste for lavt.

Det fremgaar heraf, at Sekret efter Insulinpaavirkning ikke synes at være principielt forskelligt fra fastende Sekret, udover at der efter Insulin kan ophentes Prøver af betydelig højere Aciditet, Klorid- og Pepsinindhold end uden Stimulans. Sekret efter Insulin ved lavere Aciditet ligner ganske Sekret uden Stimulation, mens de højere Værdier danner en Forlængelse af Skalaen af Aciditetsværdierne.

1.

Sekret efter Insulinstimulation.

Aciditetsgruppe	0	1—9	10—19	20—29	30—39	40—49	50—59	60—69	70—79
Antal Tilfælde	17	7	24	28	29	26	30	22	24
Middeltal af:									
Sekretmængden (ccm pr. Min.)	1,2	1,2	1,4	1,2	1,4	1,5	1,5	1,4	2,0
Aciditet	0	6	15	24	35	44	54	64	74
Middelfejl		$\pm 0,3$	$\pm 0,5$	$\pm 0,5$	$\pm 0,4$	$\pm 0,5$	$\pm 0,5$	$\pm 0,6$	$\pm 0,6$
Klorid	70	80	85	94	105	104	112	114	121
Middelfejl	$\pm 4,8$	$\pm 5,9$	$\pm 4,0$	$\pm 2,7$	$\pm 2,4$	$\pm 2,6$	$\pm 1,6$	$\pm 2,2$	$\pm 1,5$
Spredning	± 20	± 15	± 19	± 14	± 13	± 13	± 9	± 10	± 8
Neutralklorid	70	74	70	70	70	60	58	50	47
Pepsin (mm ²)	52	65	142	135	155	188	130	166	184

2.

Fastende Sekret (fraktioneret Ophentning).

Antal Tilfælde	26	19	17	23	26	9	18	19	8
Middeltal af:									
Sekretmængden (ccm pr. Min.)	1,0	0,7	1,1	1,6	1,1	1,3	1,9	1,1	1,5
Aciditet	0	6	14	23	33	46	55	64	74
Klorid	78	83	88	87	86	101	109	114	114
Neutralklorid	78	77	74	64	53	55	54	50	40
Pepsin (mm ²)	43	94	109	128	150	174	133	139	165

Man faar lettest et Overblik over Forholdene ved at opføre Resultaterne grafisk. Paa en Kurve er Aciditetsværdierne opført som Ordinater, mens Totalkloriderne og Neutralkloriderne er opført som Abscisse. Paa denne Maade tegnes en Kurve for samholdende Totalklorid og Aciditetsværdier. Det ses, at begge disse Kurver nærmer sig stærkt en ret Linie, baade i Insulinforsøgene og ved almindeligt Fastesekret uden Stimulation, og at de to Kurver er meget nær overensstemmende. Fig. 29 (sl. Fig. 4).

Det er af Interesse at beregne det nøjagtige, matematiske Udtryk for den Linie, som bedst dækker den fundne. Til Grund for Beregningen heraf er lagt de Resultater, der er fundet i Insulinforsøgene, da disse er baseret paa det største Antal Enkeltresultater. Beregner man Regressionsligningen for disse Værdier faas: $m = 1,73 k \div 133$, hvor m betyder Aciditeten og k Totalkloriderne. Denne Kurve skærer Abscisseaksen i Punktet $m = 0$, $k = 77$. Endvidere er det vigtigt at beregne det Punkt, hvor m er $-k$, d. v. s. Aciditet = Totalklorid. Dette maa

Sekret efter Insulinstimulation. (Fortsat).

Aciditetsgruppe	80—89	90—99	100—109	110—119	120—129	130—139	140—149
Antal Tilfælde	30	37	29	26	20	12	4
Middeltal af: Sekretmængden (<i>ccm pr. Min.</i>)	2,5	1,9	1,9	2,3	1,8	2,5	3,2
Aciditet	84	94	105	114	123	134	141
Middelfejl	$\pm 0,6$	$\pm 0,5$	$\pm 0,5$	$\pm 0,5$	$\pm 0,6$	$\pm 0,7$	$\pm 0,6$
Klorid	125	132	135	141	146	152	160
Middelfejl	$\pm 1,3$	$\pm 0,8$	$\pm 0,9$	$\pm 1,1$	$\pm 1,1$	$\pm 1,1$	$\pm 2,2$
Spredning	± 7	± 5	± 5	± 6	± 5	± 4	± 4
Neutralklorid	41	38	30	27	23	18	19
Pepsin (mm ²)	199	214	186	225	255	227	190

Fastende Sekret (fraktioneret Ophentning). (Fortsat).

Antal Tilfælde	6	1
Middeltal af: Sekretmængden (<i>ccm pr. Min.</i>)	1,6	1,3
Aciditet	82	94
Klorid	123	139
Neutralklorid	41	45
Pepsin (mm ²)	142	196

finde Sted ved det teoretiske Aciditetsmaximum, nemlig naar alt Klorid forekommer som Syreklorid. Beregning viser, at dette finder Sted ved Punktet $m = k = 182$. Dette Punkt findes i den fundne Kurves Forlængelse.

Neutralkloridkurven kan konstrueres ud fra Totalkloridkurven, idet Neutralkloridet, n , er $= k \div m$, eller $k = n + m$. Ved Indsættelse af dette Udtryk i Ligningen $m = 1,73 k \div 133$ faas $m = 1,73 (m + n) \div 133$, hvoraf $m = 182 \div 2,37 n$. Denne Kurve skærer Abscisseaksen i Punktet $m = 0$, $n = 77$ og Ordinataksen i Punktet $m = 182$, $n = 0$, d. v. s. Neutralklorid 0.

Det vil nu være nærliggende at betragte de gængse Teorier for Ventrikelsekretionen i Lyset af de her fundne Kurver (se S. 21 ff.). Det fremgaar af disse umiddelbart, at *Rosemanns* Hypotese om Konstans af Totalkloriderne og den indbyrdes Uafhængighed af Totalklorid og Aciditet ikke stemmer med de fundne Forhold, tværtimod fremgaar det af den afbildede Kurve, at der eksisterer en nøje Sammenhæng mellem

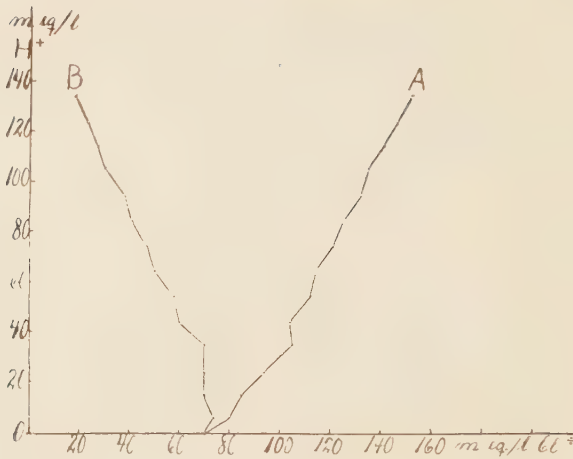


Fig. 29.

Sammenhængen mellem Aciditet og Klorid i Ventrikelsekret efter Insulin.

Abscisse: Klorid. Ordinat: Aciditet.

A: Totalklorid. B: Neutralklorid.

disse 2 Faktorer, og at Kloridindholdet vokser samtidig med Aciditeten, saaledes at den nævnte Hypotese maa forlades.

Den anden Hypotese er, at det saltsyreholdige Sekret udskilles med en konstant, maximal Aciditet, og at de forskellige faktisk forekommende Aciditetsværdier skyldes Fortynding med neutral eller alkalisk, kloridholdig Vædske. Herunder indbefattes baade *Pavlovs* og *Babkins* Synspunkter. Man maa da ved Beregning søge at klargøre sig, hvorledes det indbyrdes Forhold mellem Mavesaftens Aciditet, Totalklorid, Neutralklorid og Volumen i saa Fald vil blive.

I det følgende er:

- x = det samlede secernerede Rumfang Mavesaft pr. Tidsenhed.
- y = det maksimalt syreholdige Rumfang Mavesaft pr. Tidsenhed.
- a = det ikke sure, kloridholdige Rumfang Mavesaft pr. Tidsenhed.
- m = Syreklorid i m.eq./l. (= Aciditeten i m.eq./l.)
- n = Neutralklorid i m.eq./l.
- k = Totalklorid i den samlede Mavesaft i m.eq./l.
- p = Maximalværdien af Syreklorid i m.eq./l. (= den maximale Aciditet).
- q = Maximalværdien af Neutralklorid i m. eq./l.

Mekanismen antages nu at være, at Rumfanget y af den konstant, maksimalt sure Vædske med Kloridindholdet p m.eq./l. blandes med Rumfanget a ikke surt, kloridholdigt Sekret med Kloridindholdet q

m. eq./l., hvorved fremkommer det samlede Rumfang x, med Syreklorid (= Aciditeten) m m.eq./l., Neutralklorid n m.eq./l. og Totalkloridet k m.eq./l.

Vi vil først gaa ud fra, at den Mængde kloridholdig, ikke sur For-tyndingssaft a, der secernerer pr. Tidsenhed, er konstant.

Den pr. Tidsenhed udskilte Syremængde er y. p. (Rumfanget sur Saft multipliceret med dens Indhold af Klorider i m.eq./l.) Det forudsættes herved, at den sure Saft er en ren Saltsyreopløsning. Aciditeten i den er da = Brintionkoncentration i m.eq./l. = Kloridkoncentration i m.eq./l.

Den reelt maalte Aciditet i m.eq./l. er da = den udskilte Syremængde, divideret med det samlede udskilte Rumfang Mavesaft = $\frac{y \cdot p}{x}$

Man har altsaa $m = \frac{y \cdot p}{x}$

Nu er $x = y + a$. Ligningen bliver altsaa

$$1) \quad m = \frac{y \cdot p}{y + a}, \text{ hvoraf } my + ma = y p$$

$$\text{eller } y = \frac{ma}{p \div m}$$

Paa lignende Maade faas

$$n = \frac{a \cdot q}{x} = \frac{a \cdot q}{y + a}, \text{ hvoraf udledes } yn + an = aq \text{ eller}$$

$$2) \quad y = \frac{a(q \div n)}{n}$$

Nu indsættes 2) i 1), hvorved faas

$$m = \frac{\frac{a(q \div n)p}{n}}{\frac{a(q \div n)}{n} + a} = \frac{a(q \div n)p}{a(q \div n) + an} = \frac{(q \div n)p}{q} = p \div \frac{p \cdot n}{q} =$$

$$\text{der ogsaa kan skrives } n = \frac{q(p \div m)}{p}.$$

Herved er altsaa fundet en teoretisk Ligning mellem Aciditet og Neutralklorid under de givne Forudsætninger. Det ses, at denne Kurve maa fremstille en ret Linie. Lader man Værdierne for m være Ordinatat og for n Abscisse, ses det, at Kurven skærer Abscisseaksen i Punktet q ($m = 0$) og Ordinataksen i Punktet p ($n = 0$).

Efter denne Teori maa saaledes Ligningen mellem Aciditeten og Neutralchloriderne være en ret Linie. Dette er som vist ogsaa Tilfældet efter Forsøgsresultaterne.

Paa ganske lignende Maade findes en teoretisk Ligning mellem Totalklorid og Aciditet. Man har med de samme Betegnelser

$$k = \frac{yp + aq}{x} = \frac{yp + aq}{y + a}$$

$$\text{men } y = \frac{ma}{p \div m} \quad (1) \text{ hvoraf ved Indsættelse}$$

$$k = \frac{\left(\frac{ma}{p \div m}\right) p + aq}{\frac{ma}{p \div m} + a} = \frac{ma p + a q (p \div m)}{ma + a(p \div m)} = \frac{mp + q(p \div m)}{m + (p \div m)} =$$

$$\frac{mp + pq \div mq}{p} = \frac{m(p \div q)}{p} + q \text{ hvoraf}$$

$$\frac{m(p \div q)}{p} = k \div q: \quad m = \frac{p(k \div q)}{p \div q}$$

Ogsaa denne Kurve fremstiller en ret Linie.

Er $m = 0$, er $k = q$. Er $m = k$ (alt Klorid er Syreklorid) er $m = k = p$.

Denne fundne teoretiske Ligning mellem Aciditet og Totalklorid sammenlignes med den fundne Kurve. Denne skærer Abscisseaksen i Punktet $m = 0$, $k = 77$. m og k er lige store i Punktet $m = k = 182$. Ved Aciditeten 0 er Totalkloriderne altsaa $= 77$ (= Neutralchloriderne). Ved Aciditeten 182 er alt Klorid til Stede som Syreklorid: denne Værdi maa da være den maximale Aciditet.

Konklusionen af disse Beregninger maa blive, at det fundne, varierende Forhold mellem Aciditet og Klorid i Ventrikelsekretet kan forklares ud fra den Antagelse, at en Saltsyreopløsning af konstant, maximal Surhedsgrad paa ca. 180 m.eq. l. blandes med et neutralt Sekret af et Kloridindhold paa ca. 75—80 m.eq./l.

Det er endelig muligt, at det fortyndende, ikke sure Sekret kunde være alkalisk. Det kan dels dreje sig om Mucus, dels om Duodenalsaft (Pankreassaft). Efter Litteraturen at domme drejer det sig dog kun om forholdsvis smaa Værdier for Alkali. I Mucus finder *Ihre*,¹⁵¹ (p. 67) saaledes en Alkalinitet paa 3,2—10,8 m.eq. l., mens *Bolton og Goodheart*⁴⁰ finder en Alkalinitet paa 40 m.eq./l.

I Duodenalsaften finder *Wilhelmj, Finegan og Hill*³⁵⁴ en Alkalinitet paa 40 m.eq./l.

Er det fortyndende Sekret saaledes alkalisk, bliver det egentlige neutrale Kloridindhold lavere end 77, idet en Del af Kloridindholdet ved Aciditeten 0 i saa Fald maa skyldes neutraliseret Syreklorid.

Det er interessant, at det her fundne teoretiske Maximum for Salt-syrens Koncentration, 182 m.eq./l., stemmer fuldstændig overens med de Resultater, *Ihre*^{151, 358} har fundet paa Mennesker paa en helt anden Maade, nemlig ved Experimenter med en Glykokol-Stødpudefopløsning. Han fandt herved en primær Aciditet paa 184 m.eq./l. Iøvrigt er denne Værdi meget nær *Gudiksens*,¹²² der fandt et Maximum paa 190 m.eq./l. hos Katte.

Den beskrevne Metode til Bestemmelse af den primære Saltsyre-koncentration synes ikke tidligere at være blevet brugt.

*Hollander*¹⁴² har paavist, at en Kurve over sammenhørende Klorid- og Aciditetsværdier i Blindsæksaft fra Hunde bliver en ret Linie og i et andet Arbejde¹⁴¹ fundet ved Extrapolation, at Parietalsekretets Aciditet (i Fundussaft hos Hunde) maa være 170 m.eq./l.

*Nordenfelt og Teorell*²⁵¹ har bestemt Sammenhængen mellem Aciditet og Totalklorid i Ewalds Prøvemaaltid. De kommer herved til Formlen

$$\text{Klorid} = 0,69 \cdot \text{Aciditeten (fri Aciditet)} + 51 = 0,75 \cdot \text{Total-aciditeten} + 40.$$

Disse Kurver fremstiller ogsaa en ret Linie, der dog løber lidt anderledes end den af mig fundne Linie. Grunden hertil kan tænkes at være, at Forholdet Klorid—Aciditet er forskelligt i Ventrikelsekret og i Ewalds Prøvemaaltid, hvilket er højst sandsynligt, blandt andet maa dette sidste selv indeholde Klorid.

Forholdet mellem Sekretionshastighed og Aciditet

Det ses, at de i forrige Afsnit fundne Ligninger er gyldige uden Hensyn til de Rumfang Mavesaft, der indgaar. Antager man den nævnte Tilblandingsteori, kan man foretage en Beregning af det indbyrdes Forhold mellem Aciditeten og det pr. Tidsenhed secernerede Rumfang Mavesaft.

Ifølge Ligningen 1) er (med de tidligere nævnte Betegnelser)

$$m = \frac{yp}{x}. \text{ Heri indsættes } y = x \div a, \text{ hvorefter faas } m = \frac{(x \div a)p}{x}, \text{ der}$$

skrives $mx = px \div ap$, hvoraf faas $x (p \div m) = ap$, eller 3) $x = \frac{ap}{p \div m}$

Denne Kurve fremstiller en Hyperbel.

Man kan nu først regne med, at a , som er Rumfanget pr. Tidsenhed af den neutralkloridholdige, ikke sure Vædske, er konstant ved høj og lav Aciditet.

Paa Figuren er tegnet den efter 3) konstruerede Kurve for Sammenhængen mellem Rumfang og Aciditet, idet førstnævnte er Ordinaten, sidstnævnte Abscisse, og a er regnet til 1 ccm pr. Min. Paa samme Kurve er gengivet de i Virkeligheden fundne sammenhørende Værdier af Aciditet og Sekretionshastighed efter Tabellerne. Fig. 30.

Den faktisk fundne Kurve viser, at der fra Aciditeten 0 til Aciditet omkring 120—140 viser sig en Stigning fra gennemsnitlig 1 ccm pr. Min. til ca. 2 ccm pr. Min. Det ses dog, at Kurven langt fra er jævn, tværtimod har store takkede Udsving, ligesom det meget ofte har vist sig, at høje Aciditeter findes ved lille Sekretionshastighed og omvendt. Alligevel viser Kurven en stigende Tendens med gennemsnitlig Sekretionshastighed omkring 1 ccm ved Aciditet 0, og gennemsnitlig 2 ccm pr. Min. med Aciditet 120—140.

Sammenligning med den teoretiske Kurve viser ved de lave Aciditeter nogenlunde Sammenfald, men ved de høje Aciditeter ses det, at man teoretisk vilde vente en højere Sekretionshastighed, end der virkelig er fundet. Som Grunden til denne Afvigelse kan tænkes 3 Muligheder:

1) Ved Ophentning af Ventrikelsekret hos Mennesker er det vanskeligt eller umuligt at være sikker paa en fuldstændig kvantitativ Ophentning af Sekret, idet dette kan undvige gennem Pylorus eller skjules i en Poche, hvor det ikke naas af Sonden.

2) Den Mængde neutral, kloridholdig Vædske, der secernerer, kan aftage med stigende Aciditet.

3) Den Pavlovske Teori kan være forkert, saaledes at den kvalitative Sammensætning af det sure Sekret ændres ved stigende Aciditet.

Den første Mulighed er meget nærliggende, og det maa anses for givet, at man i Almindelighed hos Mennesker ophenter mindre Mængder Mavesaft, end der secernerer. Det er ligeledes muligt, at dette Deficit vil gøre sig mest gældende ved høje Sekretionshastigheder.

Den anden Mulighed er, at Sekretionshastigheden for den neutrale Sekretion forandres ved stigende Aciditet. Den teoretiske Kurve kan da beregnes paa følgende Maade: I Stedet for den konstante Sekretionshastighed a sættes $a = b + \alpha m$, hvor b betegner det neutrale Sekrets Sekretionshastighed ved Aciditeten 0, m som tidligere Aciditeten, mens α er en Brøk af passende Størrelse. Ved denne Ligning angives, at den secernerede Mængde Neutralklorid ændres jævnt ved stigende Aciditet. Skrives $a = b + \alpha m$, betyder det, at Rumfanget af den ikke sure Vædske tillægger ved stigende Aciditet, mens $a = b \div \alpha m$

angiver faldende Sekretionshastighed af Neutralklorider ved stigende Aciditet. (α regnes positiv.)

Paa Figür'en er indtegnet den teoretiske Kurve, naar $\alpha = \frac{1}{400}$ og

Ligning 3) altsaa hedder $x = \frac{\left(b \div \frac{1 \cdot m}{400}\right)p}{p \div m}$. b er her regnet $= 1$ ccm/Min. p er som tidligere 180.

Det ses, at den herved fremkomne Kurve bedre dækker den fundne. Ligningen viser, at man her har regnet med en moderat Aftagen af Neutralkloridernes Rumfang. Ved Aciditeten 100 er a saaledes $= 1 \div \frac{1}{400} \cdot 100 = \frac{3}{4}$ ccm pr. Min.

Regnes derimod med øget Sekretion af Neutralklorid ved stigende Aciditeter, fjerner Kurven sig i højere Grad fra den fundne, saaledes at der ingen Grund er til at antage denne Mekanisme.

Der er i disse Beregninger antaget, at den fortyndende Vædske har

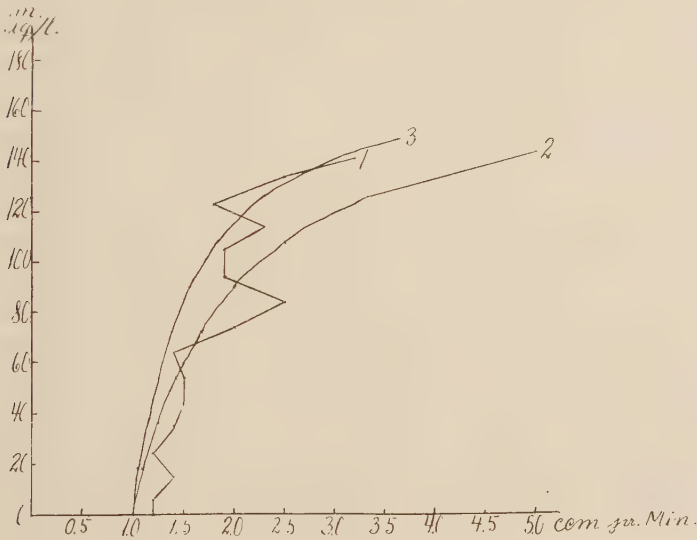


Fig. 30.

Sammenhængen mellem Sekretionshastighed og Aciditet i Ventrikelsekret efter Insulin.

Abscisse: ccm Sekret pr. Min. Ordinat: Aciditet.

Kurve 1: den fundne Kurve.

» 2: den teoretiske Kurve efter Ligningen $x = \frac{ap}{p \div m}$

» 3: den teoretiske Kurve efter Ligningen $x = \frac{\left(b \div \frac{m}{400}\right)p}{p \div m}$

et konstant Kloridindhold. Varierer Kloridindholdet, bliver Forholdene atter anderledes. Da der imidlertid ingen Grund er til at antage en saadan Variation i Kloridindhold, og man staar uden Holdepunkt for, i hvilken Retning denne Variation gaar, skal der ikke her fremsættes Beregninger over disse Forhold.

Det ses saaledes, at man ud fra den Pavlovske Teori kan forklare ogsaa Forholdene ved den indbyrdes Sammenhæng mellem Rumfang og Aciditet, saaledes at man ikke behøver at antage en Variation af det genuine Sekretets Saltsyreindhold. Det er indlysende, at det vilde være af stor Interesse at undersøge disse Forhold i Dyreforsøg, hvor det er muligt at foretage en sikker kvantitativ Opsamling af Sekret. Litteraturen indeholder ret sparsomme Undersøgelser over den exakte Sammenhæng mellem Aciditet og Sekretionshastighed.

*Hollander og Cowgill*¹⁴⁴ finder, at Aciditeten stiger proportionalt med Sekretionshastigheden. *Gudiksen*¹²² finder den »velkendte Sammenhæng« mellem Sekretionshastighed og Aciditet, begge i Dyreforsøg. I Modsætning hertil finder *Welin og Frisk*¹³¹⁹ og *Ihre*¹⁵¹ ingen Sammenhæng mellem Aciditet og Sekretionshastighed hos Mennesker.

Disse Angivelser er alt i alt ikke meget exakte. Ved Proportionalitet, som *Hollander og Cowgill* angiver, forstaas en retlinet Sammenhæng. En saadan kan teoretisk ikke ventes (se Kurven), men større Afvigelser behøver først at vise sig ved de høje Aciditeter. Det er ganske givet, at man med en hvilken som helst Teori maa regne med en Sekretion af neutrale Klorider i Ventriklen. Der bestaar en Tendens til alene at kalde Saltsyreopløsningen for Mavesaften og betegne de andre Elementer som »Fortynding«. Det maa imidlertid være indlysende, at enhver Sekretion, der stammer fra Ventrikelcellerne, maa betegnes som en Del af Mavesaften, saa meget mere som det aldrig er lykkedes at udvinde det rene Parietalcellesekret.

Mine Forsøg viser, at man maa regne med en teoretisk Kloridværdi af ca. 180 m.eq./l. i Parietalcellernes Sekret. Det er imidlertid ikke lykkedes at udvinde Sekretet med denne Kloridværdi. *Hollanders*¹⁴¹ højeste Kloridværdi fra en Hunds Fundus er 163 m.eq. l. med Neutralkloridværdi paa 5 m.eq. l., mens jeg en enkelt Gang hos et Menneske har fundet 164 m.eq./l. med en Neutralkloridværdi paa 22 m.eq. l. I det hele har jeg yderst sjældent i Ventrikelsekret fundet Neutralklorid under 15 m.eq./l. Dette stemmer overens med *Gudiksens*¹²² Resultater paa Katte, hvor han, selv ved de maximale Syreværdier, fandt et Neutralkloridindhold paa 19—33 m.eq./l.

*Ihre*¹⁵¹ (p. 122) finder hos normale Mennesker Totalkloridet til maksimalt 155—172 m.eq. l. med Neutralklorid paa ca. 25—30 m.eq./l.

Disse Tal viser, at Parietalcellernes Sekret sandsynligvis altid er blandet med neutralkloridholdig Vædske.

Man ser undertiden anført i Overensstemmelse med *Hollander*,¹⁴¹ at det primære, sure Sekret er en ren Saltsyreopløsning, der er isotonisk med Blodet og sættes til 170 Millimol H.Cl. Blodets osmotiske Koncentration er imidlertid lig den osmotiske Koncentration af en NaCl. Op-løsning paa ca. 160 Millimol, mens Ventrikelkirtlernes Saltsyresekret efter *Ihres* og mine Tal teoretisk skulde være paa ca. 180 Millimol, altsaa af en lidt højere osmotisk Koncentration. *Gilman og Cowgill*¹¹⁸ har ligeledes fundet, at Kloridindholdet er større i Ventrikelsekretet end i Blodet, hvorfor de slutter, at Kloridjonerne maa passere ud i Mavesaften tildels ved en aktiv Sekretion.

Det følger af Kurven over Sammenhængen mellem Rumfang og Aciditet, at ved stigende Sekretion af det hypotetiske, maximalt sure Parietalcelleseekret kommer der først hurtig Forøgelse af den samlede Aciditet i Forhold til Rumfanget. Naar de høje Aciditeter, omkring 90 og derover, naas, vil der imidlertid kræves betydelige Mængder Salt-syre for at hæve Aciditeten yderligere. Forholdet mellem Parietalcelle-sekretets Rumfang (y) og det neutrale Sekrets Rumfang (a) under-gaar som Følge heraf betydelige Svingninger. Med de tidligere Beteg-

nelser har man $y = x \div a$. Forholdet $\frac{y}{a}$ er da $\frac{x \div a}{a} = \frac{p \div m}{a} \div a$ (ifl. 3)) $= \frac{p}{p \div m} \div 1 = \frac{p \div (p \div m)}{p \div m} = \frac{m}{p \div m}$.

Er $p = 180$ er Ligningen $\frac{y}{a} = \frac{m}{180 \div m}$.

Er Aciditeten f. Eks. 18, er $\frac{y}{a} = \frac{1}{9}$, d. v. s. der er 9 Gange saa megen neutralkloridholdig Vædske som sur.

Er Aciditeten 90, er $\frac{y}{a} = 1$, der er altsaa lige meget surt Sekret og neutralt Sekret.

Er Aciditeten 150, er $\frac{y}{a} = \frac{5}{1}$.

Det ses paa denne Maade, at for at bevirke en Stigning af Acidi-teten fra 0 til 90 kræves der, at det sure Sekret maa blive lig det ikke sure Sekret i Rumfang. For at naa til Aciditeter herover er det nød-vendigt, at Mængden af det sure Sekret stiger uforholdsmæssigt stærkt, mere end proportionalt med Aciditeten. Man kan saaledes tale om en

fysiologisk Stødpudevirkning til Undgaaelse af, at Ventrikelindholdet bliver for surt.

Dette Forhold maa have en Del Betydning ved Beregning af Pepsin-koncentrationen. Et Eksempel vil bedst belyse dette. Er Aciditeten f. Eks. 45, er Forholdet mellem Saltsyren og det neutrale Sekret

$\frac{45}{180 \div 45} = \frac{1}{3}$. Stiger Aciditeten til 135, vil det nævnte Forhold være

$$\frac{135}{180 \div 135} = \frac{3}{1}.$$

Da Pepsinsekretionen maa anses at være knyttet til det neutrale Sekret, vil det sige, at det pepsinholdige Sekret i første Tilfælde udgør 75 %, i sidste 25 % af det samlede Volumen. Dette vil bl. a. vise sig ved, at en Tredobling af Pepsinudskillelsen vil fremtræde som en uforandret Pepsinkoncentration i det stærkt sure Sekret. Heri ligger maa-ske en Del af Forklaringen paa, at stærkt sekretstimulerende Midler, som f. Eks. Histamin, tilsyneladende er uden Virkning paa Pepsinsekretionen, og at det i det hele taget er vanskeligt at paavise nogen Sammenhæng mellem Pepsinudskillelse og Aciditet. Man burde derfor ved Forsøg over Pepsinsekretionen korrigere paa den beskrevne Maade for det indbyrdes Forhold mellem Syre- og Neutralsekret.

Pepsinsekretionen.

Paa Grundlag af de fundne Resultater kan fremstilles en Kurve over Sammenhængen mellem Pepsin og Aciditet. (Se Fig. 31.)

Det ses, at denne Kurve er meget takket og uregelmæssig, men dog frembyder en stigende Tendens i Pepsinkoncentrationen ved stigende Aciditet. Yderligere ses, at Kurven forløber nogenlunde ensartet ved fastende Sekret uden Stimulans og ved Sekret vundet efter Insulin-paavirkning. Ved Aciditeten 0 ligger Pepsinværdien gennemsnitlig omkring 50, med meget betydelig Spredning. Allerede ved Aciditet paa 15 ligger Pepsinværdien omkring 100 og stiger herefter til ca. 200 ved Syreværdier paa 85, men derover ses ingen Parallelisme mellem Aciditet og Pepsin.

Disse Forhold maa imidlertid ses i Lyset af de lige nævnte Beregninger. Det viser sig, at dersom man korrigerer Pepsinværdierne i Forhold til den Mængde ren Syre, der indgaar i hver Prove og derefter tegner en Kurve over Sammenhængen mellem Aciditet og Pepsin, viser denne sig vel ikke ideelt retliniet, men forløber dog saaledes, at man maa antage en tydelig samtidig og parallel Variation af Aciditet og Pepsin. (Fig. 32.)

Det er nævnt, at man aldrig finder syreholdigt Sekret uden Pepsinvirkning, hvorimod der godt kan findes Pepsin i anacidt Sekret. Ligeledes har jeg heller ikke fundet manglende Pepsinvirksomhed i nogen Prøve, der stammede fra en Person, der kunde secernere Syre, selv om den paagældende Prøve ikke indeholdt titrerbar Syre. Mavesaftprøver fra Patienter med komplet refractær Anaciditet mangler derimod ofte Pepsin, men kan paa den anden Side godt indeholde Pepsin, dog sjældent i større Mængder.

Det er tidligere omtalt, at Pepsinkoncentrationen efter Insulinstimulation af Ventrikelsekretionen er størst i det Øjeblik, da Aciditeten begynder at stige, hvorefter den i Reglen aftager lidt, men dog er større end før Stimulationen. Det vil sige, at Pepsinkoncentrationens Maximum indtræder før Aciditetens Maximum. Denne Omstændighed i Forbindelse med, at der ofte findes Pepsin ved manglende Syre, taler for, at Pepsinsekretionen udløses ved svagere Impulser, end der kræves til at frembringe Syre (i Overensstemmelse med *Vinebergs*³⁴² Forsøg.)

Det antages almindeligvis, at Pepsin secerneret fra Ventrikelkirtlernes Hovedceller. Om Sammensætningen af Hovedcellernes Sekret foreligger der iøvrigt ingen Oplysninger. Det vilde være det mest nærliggende at tænke sig det som en pepsinholdig Vædske med et vist Kloridindhold.

Neutralkloriderne

De tidligere anførte Beregninger har vist, at det gennemsnitlige Kloridindhold af den neutrale Vædske, som antages at fortynde det sure Sekret, maa være ca. 80 m.eq./l. Det maa udtrykkelig paapeges, at det ikke drejer sig om et enkelt, veldefineret Sekret fra en bestemt Type Kirtelceller, men om en Blanding af de forskellige Sekreter, der har Mulighed for at fortynde Parietalcellernes Sekret. Der kan for det første være Tale om Hovedcellernes og Pyloruskirtlernes Sekret og dernæst om Sekretet fra Slimcellerne og de mucoide Celler. Endelig spiller Spyttet nogen og Duodenalsaften en betydelig Rolle.

I Litteraturen findes kun sparsomme Meddelelser om disse forskellige Sekretarters Kloridindhold.

Sammensætningen af Hovedcellernes Sekret er ukendt. Efter den topografiske Fordeling af de enkelte Cellearter i Ventriklen er det sandsynligt, at Hovedcellerne spiller en betydelig Rolle, og muligvis er det i Virkeligheden Hovedcellesekrete, der er den væsentlige Bestanddel af den neutrale Del af Sekretet. Dette er dog kun en Hypotese.

I Pyloruskirtlernes Sekret (hos Hunde) finder *Ivy*¹⁵³ et Klorid-

Sammenhængen mellem Aciditet og Pepsinindhold i Ventrikelsekret
efter Insulin.

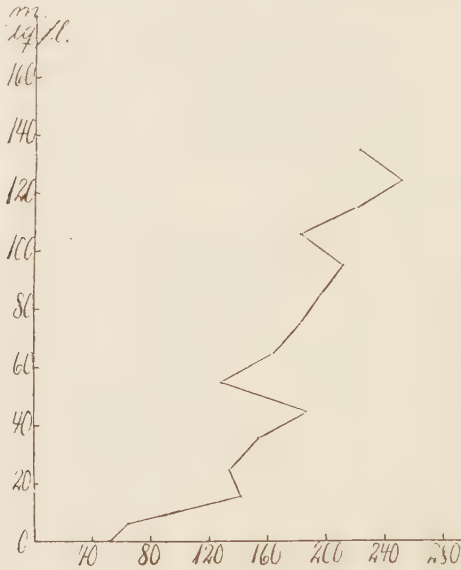


Fig. 31.

Abscisse: Pepsin (maalt ved Kvadratet paa den fordojede Æggehvidesøjle.
Ordinat: Aciditet.

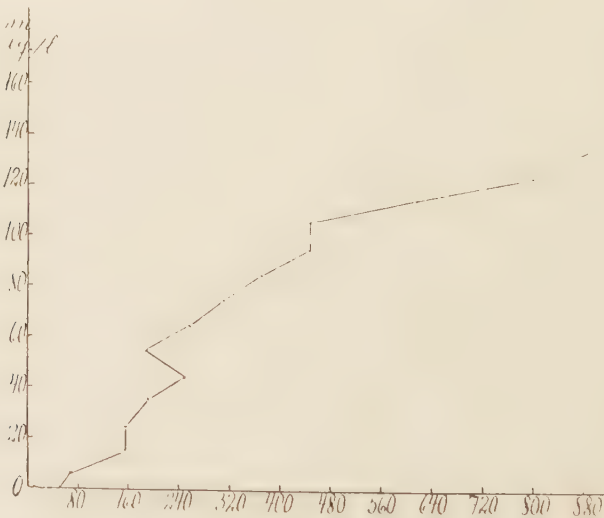


Fig. 32.

Abscisse: Pepsin, korrigeret efter den forhøjede Sekretmængde
ved stigende Aciditet.
Ordinat: Aciditet.

indhold paa 0,458—0,519 % (129—146 m.eq./l.), mens *Takata*³²⁶ angiver 0,53 % Cl. (150 m.eq./l.)

Kloridindholdet i Slim finder *Bolton og Goodheart*⁴⁰ til 0,36—0,50 % (101—141 m.eq./l.), mens *Welin og Rune Frisk*³⁴⁹ finder ca. 100 m.eq./l. Cl. *Baxter*²¹ finder hos Hunde og Katte i Slim, fremkaldt ved Stimulation af Sympaticus eller smaa refracte Adrenalindoser, et Kloridindhold paa 0,38—0,45 % (107—127 m.eq./l.) Ifølge *Ihre*¹⁵¹ er Kloridindholdet i Mucus 90—100 m.eq./l., men kan efter Stimulation stige til 145 m.eq./l.

Selv har jeg haft Lejlighed til at undersøge en Patient med Anæmia perniciosa, som havde en komplet histaminfractær Anaciditet. Hos denne Patient var det muligt (under Spytsugning) fra Ventriklen at udvinde ret store Mængder af en klar, overordentlig viscøs, slimet Vædske. Kloridindholdet varierede mellem 45 og 26 m.eq./l. Man maa antage, at det har drejet sig om ren Slim, der altsaa har indeholdt betydeligt lavere Kloridmængder end efter de øvrige Angivelser i Litteraturen. Man kan selvfølgelig ikke være sikker paa, at det drejer sig om normal Maveslim i dette Tilfælde, selv om de slimsecernerende Overfladeceller i Følge *Meulengrachts*²³¹ Undersøgelser er velbevarede ved Anæmia perniciosa. Paa den anden Side maa det antages, at det ved Dyreforsøg er vanskeligt at faa opsamlet Slimen særskilt. *Bolton og Goodheart*⁴² har benyttet Katteventrikler under Atropinpaavirkning ud fra den Antagelse, at Atropin hæmmer Saltsyresekretionen og kun tillader Slimsekretionen, en Antagelse, der ikke stemmer med de tidligere anførte Opgivelser.

Det samme gælder *Baxters*²¹ Forsøg med Sympaticusirritation eller Adrenalininjection, heller ikke her er det sikkert, eller blot sandsynligt, at Saltsyresekretionen og Hovedcellernes Sekretion er standset.

Galdens Kloridindhold angiver *Hammarsten*¹²⁵ til 0,36—0,45 % (102—124 m.eq./l.) i Levergalde og 0,08 % (23 m.eq./l.) i Blæregalde.

I Pankreassaften findes i Følge *Starling*³¹⁸ (p. 874) 0,28—0,30 % Klorid (79—85 m.eq./l. Cl.)

Under almindelige Forhold indgaar i Mavesækkens Indhold af Saft tillige et vist Kvantum Spyt. Dettens Kloridindhold er i Følge *Welin og Frisk*³⁴⁹ ca. 15 m.eq./l. Mine Undersøgelser har ligeledes vist et Kloridindhold i Svyt paa omkring 15—20 m.eq./l.

Sammenfattende kan siges, at Pavlovs Sekretionshypotese kan opretholdes, naar man antager, at Parietalcellernes Sekret bestaar af en ca. 180 Millimol stærk Saltsyreopløsning, som blandes med en neutral Opløsning med ca. 80 m.eq./l. Cl. Mens Saltsyren sandsynligvis kun stammer fra Parietalcellerne, hidrører de neutrale Klorider rimeligvis fra flere forskellige Kilder.

KAPITEL 13

SUKKERS INDVIRKNING PAA VENTRIKELSEKRETIONEN

Der foreligger i Litteraturen adskillige Undersøgelser over forskellige Sukkerarters Indvirkning paa Ventriklens Forhold, mest over Glucosen. Det gælder her, at de forskellige Undersøgere har arbejdet med yderst forskellig Teknik og haft meget varierende Formaal med deres Arbejde, dels har det været Glucosens direkte Indflydelse paa Ventriklens Sekretion eller Motilitet, der har interesseret, dels har det omvendt været Ventrikelfunktionens eventuelle Indflydelse paa Glucosebelastning, der har været undersøgt. Ogsaa som Diagnostikum ved forskellige ventrikelpatologiske Lidelser har man søgt at anvende Glucosebelastning. Endvidere har Glucosens Resorptionsforhold i Ventrikel og Tarm været ret indgaaende undersøgt.

Fra Tiden omkring Aarhundredskiftet stammer flere Undersøgelser over Sukkerets Virkning paa Ventrikelsekretionen, for en stor Del skyldes de *Riegels* Tilskyndelse. En af de første Meddelelser herom hidrører fra *Schüle* (1896),³⁰³ der undersøgte Rørsukkers Forhold. Ved smaa Sukkerindgifter, 10–30 gr. fandtes ingen Forandring af Fordøjelsessfunktionen. Gaves større Mængder, 50–80 gr. fandt han forsinket Optræden af fri Syre, dog var Syresekretionen ikke nævneværdig forandret, man kunde endog tale om en vis Irritation af denne. Store Mængder Sukker forstyrrede tydelig Fordøjelsens Forløb. Den samlede Syremængde var nedsat, Foden fordøjedes slet, og den frie Syres Tilstedekomst var stærkt forsinket. Fordøjelsestiden forlængedes tydeligt efter rigelig Sukkerindgift, og Fodepartiklerne indhylledes i en viscos, traadtrækkende Vædske, der hindrede Fordøjelsessekreterne i at angribe dem.

Samme Aar meddeler *Strauss*,³²³ at dersom koncentrerede Sukkeropløsninger (stærkere end 17 %) indgives i Ventriklen, er denne i Stand til at omdanne dem til Oplosninger med lavere Vægtfylde og ringere Sukkerindhold. Disse Oplosninger forbliver ret længe i Ven-

triklen. Svage Sukkeropløsninger, f. Eks. 3 %, udtømmes derimod ret hurtigt. HCl. Sekretionen er kun ringe efter Sukker. Der fandtes ingen større Forskel paa de forskellige Sukkerarter i denne Henseende. Efter Stivelse saas derimod en betydelig kraftigere Sekretion af Mavesaft med højere Aciditet. *Strauss* tænker sig, at Ventriklen ved de koncentrerede Sukkeropløsninger enten resorberer Sukker eller udskiller et Fortyndingssekret af anden Sammensætning end det normale Sekret. Ogsaa *Morgan*,²³⁹ *Justesen*¹⁶¹ og *Clemm*⁶⁰ saa Hæmning af Ventrikelsekretionen efter Sukkerindgift. Sidstnævnte arbejdede med Hunde med Fistel a. m. Pavlov. Ogsaa *Leconte*²⁰³ saa hos Fistelhunde Hæmning af Ventrikelsekretionen efter Glucoseindgift i duodenum.

*Loeper og Marchal*²¹⁰ angiver, at Sukkerindgift drager Vand til Fortynding ind i Ventriklen. Gives Sukker alene, frembringes en let og forbigaaende Ventrikelsekretion. Blandet til et Prøvemaaltid hæmmer Sukker Sekretionen til det halve af, hvad Tilfældet er uden Sukker. Aciditetsnedsættelsen afhænger ikke saa meget af Sukkeropløsningens Koncentration, som af den totale i Ventriklen indførte Sukkermængde.

Hoesch,¹³⁷ der i andet Øjemed indgav hypertoniske Glucoseopløsninger iagttog, at der herved kunde fremkomme Hæmning baade af Saltsyreudskillelsen efter Histamin og af Neutralrødtudskillelse.

*Weitz*³⁴⁸ har i Modsætning til tidligere Undersøgere fundet, at Sukkeropløsninger af forskellig Styrke, 400 ccm 1—15 %, ikke bevirker Nedsættelse af Syreværdierne i Ventriklen, kun de høje Koncentrationer kan lejlighedsvis give en saadan Nedsættelse. Derimod optræder højest maalte Aciditetsværdi desto senere, jo mere koncentrerede Sukkeropløsningerne er. Mindre Sukkermængder, f. Eks. 20 gr. indgivet i Substans, virker endog tydelig irriterende paa Ventrikelsekretionen, medens store Sukkermængder (100 gr.) giver en forbigaaende Nedsættelse af Aciditeten og desuden er ledsaget af rigelig Slimtilblanding og Galdeindløb i Ventriklen. *Weitz* har endvidere bemærket en stærk Eftersekretion i Timerne efter Sukkerindgiften, mere udtalt, jo stærkere koncentreret Sukkeropløsningerne er. *Fonseca og Guerreiro*¹⁰² angiver, at intravenøs Injection af Glucoseopløsning fremkalder en let Forøgelse af Aciditetskurven efter Prøvemaaltid.

*Kalk og Meyer*¹⁶⁶ kommer til det Resultat, at Glucose, Fruktose, Galaktose og Laktater, naar de indføres i Tilløbsomraadet for v. portæ, giver en udtalt Nedsættelse af Ventriklens Aciditet, der kan sammenlignes med Atropins Virkning, medens Stoffer, der ikke danner Glykogen, ikke har denne Virkning. Ogsaa ved intraduodenal Sukkerindgift fremkaldes en kraftig Hæmning. Da Laktater ogsaa findes at virke paa denne Maade, bestrides det, at det er Hypoglykæmien som saadan, der virker. Hverken ved intravenøs Glucoseindgift eller ved Adrenalin

i dettes hyperglykæmiske Fase iagttoges nogen Virkning paa Faste-sekretionen. Gaves Glucose intravenøst samtidig med et Coffeinprøve-maaltid, saas Nedsættelse af Aciditeten, men det forklares som en Hæmning af Tømningen, saaledes at Prøvemaaletids fortyndende Egenskaber gør sig gældende i længere Tid. Ved Forsøg paa en Fistel-hund blev Sekretionen efter Kødfodring ikke ændret ved intravenøs Glucoseinjection. I en Maveblindsæk a. m. *Pavlov* reagerer ogsaa Blind-sækken med Aciditetshæmning, naar der indgives Sukker i den store Mave. En Blindsæk a. m. *Heidenhain* svarer derimod med Sekretions-forøgelse. Den hæmmende Virkning maa altsaa være nervøs, ikke humoralt betinget, og Forfatterne tænker sig, at Virkningen enten for-løber gennem det subserøse Plexus, eller at det udløses gennem Vagus ved Hjælp af i denne Nerve forløbende, hæmmende, sympatiske Traade. Den Hæmning, der udløses gennem intraduodenalt indgivet Sukker, an-tages at ledes fra Leveren, centripetalt herfra til Vagus-kernen og her-fra centrifugalt gennem de nævnte hæmmende Traade.

Indføres der hypertoniske Opløsninger i Ventriklen, angives denne at reagere med en Fortyndingssekretion, som skal stamme fra Pylorus-kirtlerne. Derimod reagerer Funduskirtlerne med Sekretionshæmning i det specielle Tilfælde, at det drejer sig om en hypertonisk Opløsning af Glucose.

*Okada, Aoyama og Sugita*²⁵⁶ imodegaar *Kalk og Meyer* idet de hæv-der, at ogsaa intravenøs Glucoseindgift nedsætter Aciditeten, baade af det fastende Sekret og af Provemaaltid, men betoner, at man ikke maa nøjes med en enkelt Glucoseinjection paa 10—20 gr., men skal injicere kontinuert for at faa en retfærdig Sammenligning med den perorale Glucoseindgift, hvor Glucosevirkningen er udstrakt over længere Tid. *Okada, Kuramochi, Tsukuhara og Ooinoue*²⁵⁸ angiver, at ogsaa Maltose, Fructose og Galaktose virker aciditetshæmmende, derimod ikke Lak-tose og Rørsukker.

*Matthes*²²⁸ har fortsat *Kalk og Meyers* Arbejde for at belyse de forskellige Sukkerarters Virkning og for at undersøge, om Virkningen er knyttet til Evnen til at danne Glykogen i Leveren. Han finder, at alle Sukkerarter i vandig Opløsning virker hæmmende paa Ventrikel-sekretionen hos Mennesker. Stærkest virker Glucose og Fruktose, mens Galaktose virker svagere. Disacchariderne og Dextrin virker som Mono-sacchariderne. Ogsaa Natriumlactat virker hæmmende. Glycerin, Gly-cerose (en Blanding af Glycerinaldehyd og Dioxyacetone) samt Sa-labrose (et Tetraglycosan, der staar Dextrinet nær), der alle 3 danner Glykogen, virker ikke hæmmende. En Undtagelse er det, hvis disse Stoffer fremkalder Diarrhoe, der kommer da Hæmning af Ventrikel-

sekretionen. *Matthes* finder saaledes ingen Parallelisme mellem Glykogendannelse og Sekretionshæmning.

*Manville og Munroe*²²⁶ fandt paa Hunde med Ventrikelfistel, at Glukoseopløsninger indgivet i Ventriklen virkede hæmmende paa Ventrikelsekretionen, jo mere, desto stærkere koncentreret Glucoseopløsningerne er.

*Uflacker*³³⁶ har paa sunde Børn fundet, at der efter Indgift af Dextropur kommer betydelig nedsat fri og total Aciditet af Ventrikelindholdet. Der var ingen afgørende Forskel, om der anvendtes 20 % eller 80 % Dextropur. Lignende Forsøg anstilledes med Ewalds Prøvemaaltid med og uden Dextropur, hvorved ligeledes fandtes Nedsættelse af Aciditeten efter Dextropur.

Endelig fandtes, at en isotonisk Dextropuropløsning ogsaa bevirkede en, omend noget svagere og mere kortvarig Aciditetsnedsættelse.

*Gordon og Zlatopolsky*¹²⁰ finder ved Glucoseindgift Nedsættelse af Ventrikelsekretets Aciditet, des mere, jo højere Hyperglykæmien er. Blodsukker og Aciditet forholder sig som Spejlbilleder af hinanden. Det samme Spejlbilledforhold findes, dersom Glucose indgives direkte i duodenum. Intravenøs Glucoseindgift virker paa samme Maade.

*Miller, Bergeim, Rehfuß og Hawk*²³⁷ indgav Opløsninger af Sukker og forskellige Arter af søde Sager og Slikkerier pr. os og foretog fraktioneret Ophentning af Maveindholdet, som undersøgte for Aciditet, Pepsin, Trypsin og Aminosyrekvælstof. Store Doser af Glucose og Rørsukker (100 gr.) i koncentreret Opløsning (40—59 %) frembragte en betydelig Nedsættelse af Ventrikelsekretionen samt forlænget Tømmningstid. Smaa Sukkermængder (10 gr.) gav derimod hverken nævneværdig Sekretionsnedsættelse eller Tømningsforsinkelse. De konkluderer, at søde Sager hæmmer Sekretionen og forsinker Tømningen i Forhold til den Sukkermængde, de indeholder.

*Mahler*²²³ finder, at 5 % Sukkeropløsninger udgør en Stimulans for Ventrikelsekretionen, mens 20 % Sukkeropløsninger uden Undtagelse bevirker lave Syreværdier.

Egne Forsøg

Der er anstillet en Række Forsøg med Ewalds Prøvemaaltid hos en Række Patienter, som ikke er udvalgte paa anden Maade, end at de fleste af anden Grund (hovedsagelig dyspeptiske Klager af forskellig Art) skulde have udført denne Undersøgelse. Der er den første Dag givet et Ewalds Prøvemaaltid paa sædvanlig Maade og uden Til sætning af nogen Art. 2—3 Dage senere er der givet et nyt, ganske lignende Maaltid, men med det Stof der ønskes undersøgt, opløst i

Theen. Alle Maaltider er ophentet efter 1 Times Forløb. Paa denne Maade er udført Forsøg med Tilsætning til Prøvemaaltidet af enten 50 gr. Glucose eller Dextropur, 15 gr. Glucose, 50 gr. Rørsukker eller 9 gr. Natriumklorid. Denne sidste Forsøgsrække er udført for at undersøge Forholdene ved en Opløsning af et Stof, der ikke var en Sukkerart, men med samme osmotiske Spænding som en Opløsning med 50 gr. Glucose.

Der er som nævnt undersøgt Patienter uden Udvalgelse efter Sygdommens Art, bortset fra at der ikke er medtaget Personer, der har haft Achyli (Kongo 0) i første Undersøgelse, da saadanne selvfølgelig ikke er egnede til at demonstrere en Nedsættelse af Sekretionen. Som bekendt træffes undertiden Individer, der af Frygt for Undersøgelsen faar en psykisk betinget Sekretionshæmning, evt. med Anaciditet ved første Ophentning af Ewalds Prøvemaaltid, men som, naar de har vænnet sig til Undersøgelsen, meget vel kan secernere Syre i Ventriklen. Iøvrigt kan man ogsaa tænke sig Muligheden af, at den psykisk betingede Hæmning kunde være stærkere i anden Omgang, naar Patienten har prøvet Maaltidet. Det var da paakrævet at undersøge paa et større Kontrolmateriale, om der er nogen nævneværdig gennemsnitlig Forskel paa første og andet Prøvemaaltid. Dette er gjort paa den Maade, at der paa Journalmaterialet paa medicinsk Afdeling B, i Odense for Perioden, umiddelbart for Sukkerforsøgene blev foretaget, er fremfundet 100 Tilfælde, hvor Ewalds Prøvemaaltid er foretaget 2 Gange med 2—3 Dages Mellemlum (det har været Afdelingens rutinemæssige Fremgangsmaade at give 2 kort paa hinanden følgende Ewalds Prøvemaaltider som Led i enhver Ventrikelundersøgelse). Det vil sige, at det drejer sig om et ganske lignende Materiale som det, hvorpaa selve Undersøgelsen med sukkerholdigt Prøvemaaltid er foretaget. Da som nævnt Resultater fra Personer, der viste Kongotal 0 i første Prøvemaaltid, er udsendt af Forsøgsmaterialet, er de ogsaa udeladt af Kontrolmaterialet.

For ethvert Prøvemaaltid er noteret Mængden (den ophentede Mængde plus den beregnede Rest), Kongotallet og Phenolphthaleintallet.

Kontrolmaterialet bestaar af Dobbeltprovemaaltider fra 50 Mænd og 50 Kvinder. Det viste sig, som man paa Forhaand kunde vente, at Enkeltresultaterne viser stor Spredning. Skal man danne sig et Begreb om, hvorvidt der findes en bestemt Bevægelse i stigende eller aftagende Retning fra 1' til 2' Prøvemaaltid, maa man danne Middeltallet af de fundne Værdier og undersøge dettes eventuelle Variation. Kontrolmaterialet udviste da følgende Middeltal:

1)	Ewalds	Prøvemaaltid:	Mængde	97 cm ³ ,	Kongo	41,	Phenolphtalein	74
2)	»	»	»	94 »	»	»	»	75

Denne Kønstans synes næsten forbløffende i Betragtning af den store Spredning af Enkeltresultaterne og tillader den Slutning, at det er meget usandsynligt, at der paa et større Materiale skulde være nogen principiel Forskel paa Gennemsnitsværdierne for første og andet Prøvemaaltid, naar dette gives med faa Dages Mellemrum og ophentes efter 1 Times Forløb.

Det maa pointeres, at hermed intet er sagt om Sandsynligheden af, at Værdierne for et enkelt Prøvemaaltid skulde ligge omkring de fundne Gennemsnitsværdier. Denne Sandsynlighed er selvfølgelig ringe grundet paa den store Spredning af Resultaterne. Dette Forhold har imidlertid ingen Interesse i denne Forbindelse.

Betragtes nu den Forsøgsrække, der omfatter Forholdene, naar der er givet 50 gr. Glucose eller Dextropur i sidste Maaltid ses ganske andre Resultater.

Materialet her omfatter 60 Personer, 30 Mænd og 30 Kvinder. Middeltallene bliver (idet Middelfejlen er opført ved hvert Tal):

1' Ewalds Prøvemaaltid (uden Glucosetilsætning):

Mængde $97 \pm 9,0$ ccm, Kongo $39 \pm 2,7$, Phenolphtalein $66 \pm 2,1$.

2' Ewalds Prøvemaaltid, tilsat 50 gr. Glucose:

Mængde $185 \pm 9,9$ ccm, Kongo $22 \pm 2,8$, Phenolphtalein $45 \pm 2,2$.

Det ses her, at Glucosetilsætningen bevirker 1) en meget stærk Forøgelse af Prøvemaaltidets Mængde, næsten til det dobbelte, 2) en Nedsættelse af Syretallene med gennemsnitlig 30—40 %. I ikke mindre end 13 af de 60 Tilfælde fandtes Kongo 0 i andet Prøvemaaltid. Til Sammenligning anføres, at blandt de 100 Kontroltilfælde fandtes kun i 1 Tilfælde Kongo 0 i andet Prøvemaaltid. Materialet er stort nok til at tillade en statistisk Prøvelse af Sandsynligheden af, at de fundne Forskelle er reelle.

Det ses, at Middelfejlen paa Middeltallet er parvis næsten ens i de to Tilfælde og af Størrelsesordenen 5—10 % af Middeltallene.

Differensen mellem den gennemsnitlige Mængde i 1' og 2' Ewalds Prøvemaaltid er 88, saaledes at Differensen er næsten 5 Gange Middelfejlenes Sum. Beregnet paa samme Maade er Forskellen mellem Middeltallene af Kongo- og Phenolphtaleintallene henholdsvis 17 og 21, altsaa henholdsvis 3 og 5 Gange Summen af de enkelte Middelfejl. Det vil sige, at de fundne Forskelle kan betragtes som signifikante.

Det bemærkes endvidere, at Gennemsnitstallene for 1' Ewalds Prøvemaaltid (uden Glucosetilsætning) er meget nær lig de Tal, der

er fundet for Kontrolgruppen. Dette maa tages som et Udtryk for, at Kontrolgruppens og Forsøgsgruppens Materiale er ensartet.

Efter at det saaledes er paavist, at en Tilsætning af 50 gr. Glucose til et Ewalds Prøvemaaltid stærkt forøger den efter 1 Time ophentede Mængde og nedsætter Aciditeten heraf, er det undersøgt, hvorledes 50 gr. Rørsukker, givet paa samme Maade, virker. Resultaterne af 16 Forsøg ses paa Skema. Gennemsnitsværdierne blev:

Ewald 1:	Mængde	94 ccm,	Kongo	43,	Phenolphthalein	72
» 2:	»	150 »	»	35,	»	63

Virkningen synes saaledes at gaa i samme Retning som Glucosens Virkning, men at være svagere udtalt, navnlig hvad Aciditetsnedsættelsen angaar.

Gives paa tilsvarende Maade i andet Prøvemaaltid 15 gr Glucose, hvilket i 250 gr. The giver en tilnærmelsesvis isotonisk (let hypertønisk) Opløsning, fandtes i Gennemsnit af 15 Forsøg:

Ewald 1:	Mængde	96 ccm,	Kongo	40,	Phenolphthalein	68
» 2:	»	124 »	»	37,	»	66

Der fandtes her altsaa ingen Virkning udover en let og ikke sikkert reel Forøgelse af Prøvemaaltidets Volumen.

Naar der i denne sidste Forsøgsrække ikke fandtes nogen tydelig udtalt Virkning, kan det enten skyldes, at den anvendte Glucosemængde er ringere, saaledes at en eventuel Glucosevirkning er ringere, eller at Prøvemaaltidet her har udgjort en isotonisk og ikke en hypertønisk Opløsning. For at faa denne Side af Sagen belyst, anstilledes ganske tilsvarende Forsøg, blot med Opløsning af 9 gr. Natriumklorid i Theen. Den herved fremkomne hypertøniske Opløsning er af samme osmotiske Koncentration som den, der dannes efter Opløsning af 50 gr. Glucose i Theen. Resultaterne af 25 Forsøg var følgende: I 18 af de 25 Tilfælde var Prøvemaaltidets Volumen forøget i Saltmaaltidet, i 23 af Tilfældene var Kongotallet formindsket, i 9 Tilfælde helt til 0, og i alle 25 Tilfælde Phenolphthaleintallet mindst i Saltmaaltidet. Gennemsnitstallene med beregnet Middelfejl er:

	Mængde	Kongo	Phenolphthalein
Ewald 1:	$100 \pm 15,6$ ccm	$33 \pm 2,9$	$64 \pm 2,8$
» 2:	$148 \pm 16,7$ »	$13 \pm 3,2$	$36 \pm 3,4$
Differens	48	20	28

Hvad Mængden angaar, er Differensen paa de to Middeltal ca. 1,5 Gange Summen af de enkelte Middelfejl, for Kongo- og Phenolphthaleintallene er Differenserne henholdsvis 3 og 4,5 Gange Middelfjlenes Sum.

De fundne Afvigelser er derfor sandsynligvis reelle, navnlig for Syretallenes Vedkommende.

Det har saaledes vist sig, at en med Glucosevirkningen ganske analog Forandring optræder ved Indgivelse af en hypertonisk Saltopløsning. Konsekvensen af dette ikke paa Forhaand ventede Resultat maa blive, at man maa antage, at den ejendommelige volumenforøgende og syrenedsættende Virkning, som er fælles for Indgift af baade større Glucose og Saltmængder, skyldes en uspecifik, osmotisk Virkning og i hvert Fald ikke alene en speciel Virkning f. Eks. af Glucose, paa det sekretoriske Apparat i Ventriklen. Forinden dette Spørgsmaal nærmere diskuteres, skal der imidlertid gøres Rede for en Række Forsøg med fraktioneret Ophentning af sukkerholdigt Prøvemaaltid, for derigennem at søge at faa Virkningen nærmere belyst.

Undersøgelserne heraf er foretaget med Vandprøvemaaltider. Tekniken ved disse er beskrevet Side 34.

Der er givet 400—500 ccm Vand, indeholdende opløst 50—70 gr. Glucose, samt i alle Tilfælde eet eller to Kontrollforsøg med Vand alene. Aciditetens Forløb ved Vandprøvemaaltid uden og med Glucose ses paa Fig. 33. I alle Tilfælde ligger Totalaciditeten, naar der er givet Glucose pr. os, tydeligt lavere i Løbet af de første $1\frac{1}{2}$ —2 Timer. Ofte findes ikke fri Syre i de første Fraktioner, der ophentes efter Indgivelsen af den glucoseholdige Drik. Karakteristisk for de ophentede Prøver efter Indgift af en saadan vandig Glucoseopløsning er, at de er fuldstændig vandklare, uden Slim og uden Galdetilblanding i de første $1\frac{1}{2}$ —2 Timer efter Indgiften. Det gaar ogsaa særdeles let med at ophente Prøver, der er altid rigeligt Indhold i Ventriklen, og Patienten angiver at mærke fuldstændig Ro. Man har tydeligt Indtryk af, at Indholdet stagnerer i Ventriklen.

Opstilles Resultaterne fra de glucoseholdige Prøvemaaltider i et Skema, analogt med Skemaet for de ublandede Vandprøvemaaltider, ses, at de Maxima for Syre og Kloridværdier, der opnaas inden for de første 2 Timer er tydelig mindre for Glucosemaaltidernes Vedkommende. Imidlertid maa det pointeres, at Syreværdierne efter Glucose næsten altid er stigende henimod 2 Timer efter, at Glucoseopløsningen er drukket, saaledes at hvis Ophentningen fortsættes ud over den Tid, fremkommer der Aciditetsværdier, som overstiger de Værdier, som et almindeligt Vandprøvemaaltid udviser paa et tilsvarende Tidspunkt. Mens et almindeligt Vandprøvemaaltid giver en moderat Aciditetsstigning, som kulminerer henved 1 Time efter Indgiften, giver et koncentreret, glucoseholdigt, vandigt Prøvemaaltid lave Aciditetsværdier i de første $1\frac{1}{2}$ Timer og derefter en betydelig Stigning (Fig. 33 og 37).

Det ses ved Betragtning af Kurverne, at Kloridværdierne ganske

Vandprøvemaaletid med Glucose i hypertonisk Opløsning (10—18 %).
Maximumværdier for Aciditet og Klorid inden for de første 2 Timer
efter Indgiften.

Forsøg Nr.	Maximum			
	D ₂	Ph.	Cl.	e.Min.
170	62	66	81	104
175	26	28	92	103
177	12	16	49	102
180	63	66	75	105
183	18	22	31	107
186	22	26	30	105
189	44	48	53	110
192	44	48	59	104
198	66	70	80	116
203	18	24	42	114
215	6	8	11	107
Middel	35	38	55	

Vandprøvemaaletid hos de samme Personer.

169	114	118	130	136
174	48	54	93	60
176	22	28	70	52
179	54	56	65	43
182	42	48	70	45
185	40	48	82	77
188	38	46	69	71
191	86	92	128	87
197	90	94	103	86
202	46	52	79	92
214	50	58	77	123
Middel	57	63	88	79

nøje følger Syreværdierne. Ogsaa Pepsinværdierne viser efter Glucoseindgift Svingninger, der forløber parallelt med Aciditeten, saaledes at der efter Glucoseindgift ses først lave og senere høje Pepsinværdier.

Efter Indgift af glucoseholdige Maaltider ses Blodsukkersvingninger som ved en almindelig Blodsukkerbelastning. Særlig bemærkes, at det er hyppigt, at der efter Hyperglykæmien indtræder en sekundær Hypoglykæmi med Værdier, der maa betegnes som absolut hypoglykæmiske. Disse Værdier naas som Regel mellem 2 og 3 Timer efter Glucoseindgiften. Jeg har dog ikke set egentlig hypoglykæmiske Tilfælde opstaa herved.

Det er muligt, at den fundne Eftersekretion tildels hænger sammen

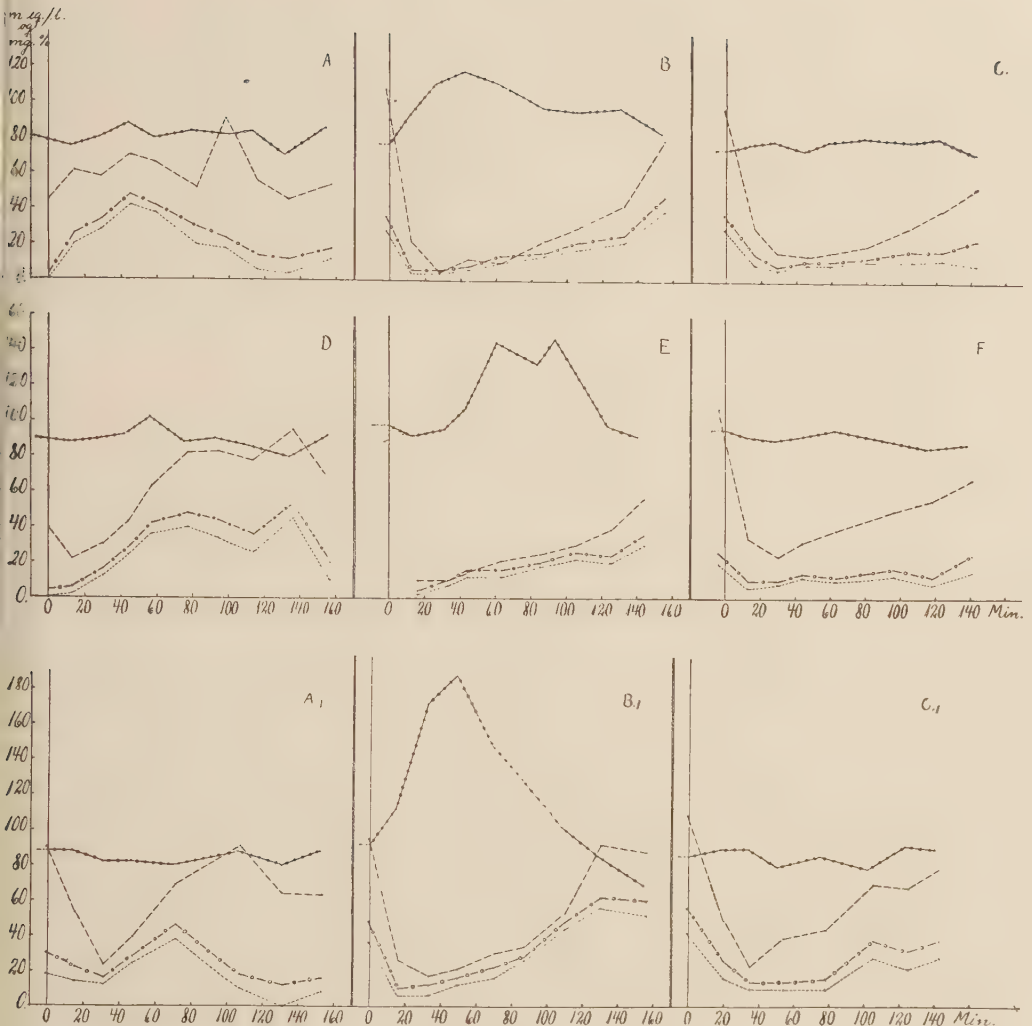


Fig. 33.

Fraktioneret Ophentning af Vandprøve maaltid, uden Tilsætning (til venstre), med Glucose 70 gr. (i Midten) og efter subcutan Injection af 1 mg. Atropin-sulfat (til højre).

Forsøgsperson LXXII: A, B og C. (Forsøg Nr. 182—183—184)

» LXXIII: D, E og F. (» » 185—186—187)

» LXXIV: A₁, B₁ og C₁ (» » 188—189—190)

Signaturforklaring som paa Fig. 6 og 7. Tiden regnes fra Prøve maaltidet drikkes.

med denne relative Hypoglykæmi, der ofte optræder paa dette Tidspunkt. Det synes i hvert Fald, som den sekundære Aciditetsforøgelse er særlig høj i de Tilfælde, hvor den sekundære Hypoglykæmi er mest udtalt. Det er forstaaeligt, at en saadan Iagttagelse har kunnet give Anledning til at formode en »spejlbilledagtig« Sammenhæng mellem Blodsukkeret og Ventrikelsekretets Aciditet, navnlig i Forbindelse med det Faktum, at Insulinhypoglykæmien fremkalder en decideret Aciditetsstigning. *Okada og Medarbejdere*²⁵⁷ har som tidligere nævnt opstillet en Hypotese om en humoral Regulation af Ventrikelsekretionen ved Formidling af Blodsukkeret, saaledes at stigende Blodsukker skulde betinge Hæmning, og omvendt Blodsukkerfald skulde foraarsage Stigning af Ventrikelsekretets Aciditet.

Saa simpelt som antydnet kan Forholdet imidlertid ikke være. Det vil erindres, at ved Hypoglykæmien efter intravenøs Insulininjection optræder Aciditetsstigningen netop ikke i den Periode, under hvilket Blodsukkeret er faldende, men først naar Blodsukkerminimum er naaet, og Blodsukkeret atter begynder at stige. Man kan saaledes her snarere tale om en Parallelisme mellem Blodsukker og Aciditet.

Man kan søge at løse Spørgsmaalet ved intravenøs Sukkerindgift. *Kalk og Meyer*¹⁶⁶ har udført saadanne Forsøg og fundet, at intravenøs Glucoseindgift vel hæmmer Sekretmængden, men ikke Aciditeten. Her overfor hævder *Okada og Medarbejdere*,²⁵⁶ at efter en enkelt Glucoseinjection afløses Hyperglykæmien hurtigt af Hypoglykæmi, og Forholdene kan saaledes ikke sammenlignes med den længerevarende Hyperglykæmi, der opstaar efter peroralt indgivet Glucose. Som Regel gives der ogsaa langt større Glucosemængder per os end intravenøst. Ved prolongeret intravenøs Glucoseinjection finder *Okada og Medarbejdere* Aciditetshæmning.

Det er af indlysende Vigtighed at kende Effekten af parenteralt indført Glucose, naar man skal bedømme Blodsukkerhøjdens Betydning for Aciditeten i et Provemaaltid. Det maa imidlertid indrømmes *Okada*, at Virkningen af en enkelt Glucoseinjection, f. Eks. 50 ccm 50 % Glucose ikke direkte lader sig sammenligne med Forholdene ved Indgift af 50–70 gr. Glucose pr. os. I første Tilfælde gives baade en mindre Dosis, og Virkningen er langt hurtigere afklingende end efter peroral Indgift (jævnfør Forholdene ved intravenøs Glucoseindgift under Insulinvirkning).

Jeg har derfor infunderet 1 L. 5 % eller 10 % Glucoseopløsning intravenøst med jævn Hastighed i Lobet af 1–2 Timer, hvorved er opnaaet en Blodsukkerforøgelse, der med Hensyn til Højde og Varighed i højere Grad ligner Blodsukkerkurven efter peroral Indgift, ligesom den indgivne Mængde Glucose 50–100 gr. kommer til at svare

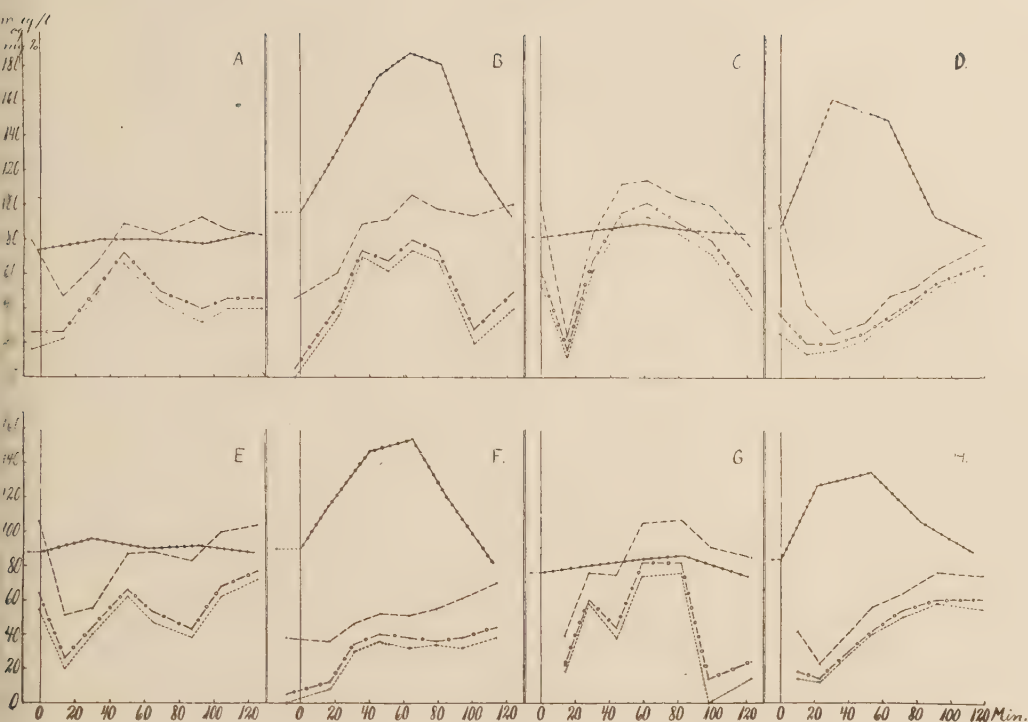


Fig. 34.

Fraktioneret Ophentning af Vandprøvemaaletid, 400 ccm, 1) uden Tilsætning (A og E), 2) under samtidig kontinuert intravenøs Infusion af 5 % Glucoseopløsning (B og F), 3) efter Histaminhydroklorid 0,5 mg. subc. (C og G) og 4) med 50 gr. Glucose opløst i Prøvemaaletid og samtidig subcutan Injection af 0,5 mg. Histaminhydroklorid.

Forsøgsperson LXXXI: A, B, C og D. (Forsøg Nr. 223—222—220—221)

» LXXXII: E, F, G og H. (» » 224—225—226—227)

Signaturforklaring som paa Fig. 6 og 7. Tiden regnes fra Prøvemaaletid drikkes.

til den i andre Forsøg per os indgivne Glucosemængde. Forsøgene udførtes paa følgende Maade:

Om Morgenens gøres Blodsukkerbestemmelse hos det fastende Individ, og Fastesekretet ophentes kvantitativt. Derefter drikker Forsøgspersonen 400 ccm Vand, hvorefter der indledes en intravenøs Infusion af en steril Glucoseopløsning fra et almindeligt Blodtransfusionsapparat med Kolbe, saaledes at Opløsningen løber ind ved sin egen Tyngde. Med en Klemme reguleres Indstrømningen til at blive saa jævn som muligt, ca. 10 ccm i Minuttet, hvorved der med en 5 % Opløsning altsaa gives 0,5 gr. Glucose pr. Min. Ialt gives 1 L, som vil være løbet ind i Løbet af henved 1½ Time med den anførte Hastighed.

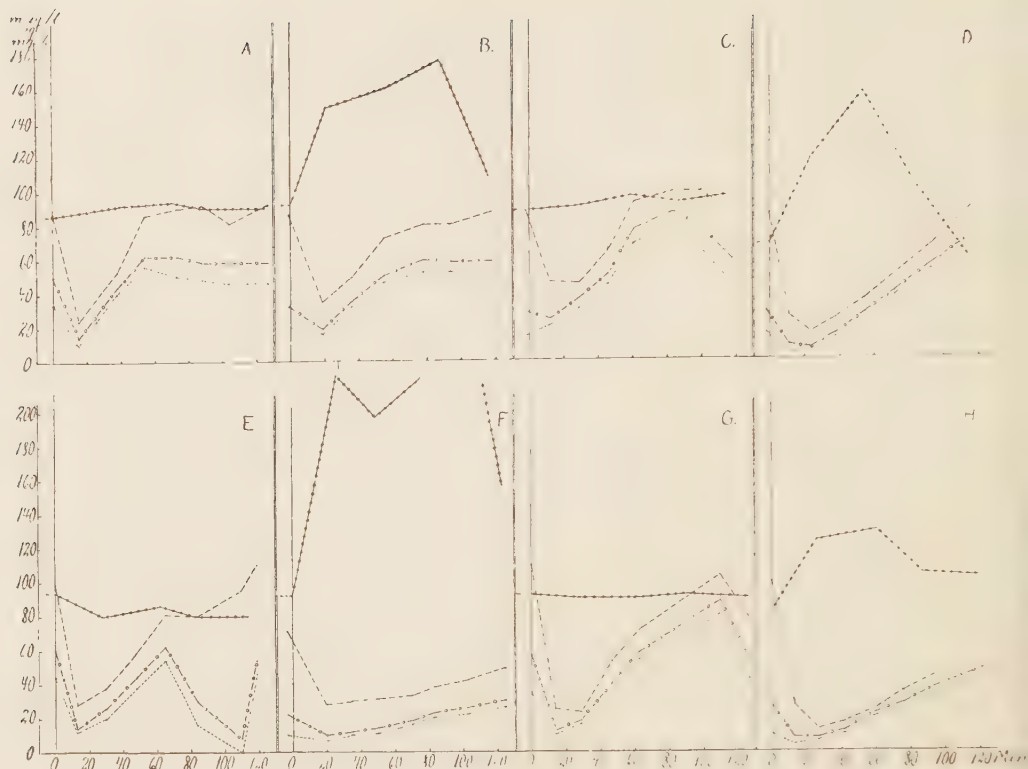


Fig. 35.

Fraktioneret Ophentning af Vandprøvemaaletid 400 ccm, 1) uden Tilsætning (A og E), 2) under samtidig kontinuert intravenøs Infusion af 5 % Glucoseopløsning (B) eller 10 % Glucoseopløsning (F), 3) efter Histaminhydroklorid 0,5 mg. subc. (C og G) og 4) med 50 gr. Glucose opløst i Prøvemaaletidet og samtidig subcutan Injection af 0,5 mg. Histaminhydroklorid.

Forsøgsperson LXXXV: A, B, C og D. (Forsøg Nr. 237—236—234—235)

» LXXXIII: E, F, G og H. (» » 231—230—228—229)

Signaturforklaring som paa Fig. 6 og 7. Tiden regnes fra Prøvemaaletidet drikkes.

Paa en anden Dag gives almindeligt Vandprøvemaaletid til Kontrol. Ialt er anstillet 5 Forsøg paa denne Maade. De paagældende Personer havde ingen særlig Fornemmelse i Mave under Proceduren og iøvrigt ingen særlige Tilfælde, udover at en enkelt fik en kraftig og kortvarig Hovedpine efter Forsøget. I dette Tilfælde var benyttet 10 % Glucose.

I 4 af de 5 Tilfælde saas ingen Virkning paa Aciditeten af Glucoseinfusion. Kun i 1 Tilfælde, nemlig hvor der var anvendt en 10 % i Stedet for en 5 % Glucoseopløsning, kom der lavere Aciditetsværdier i Prøvemaaletidet. I alle 5 Tilfælde udviklede der sig tydelig Hyper-

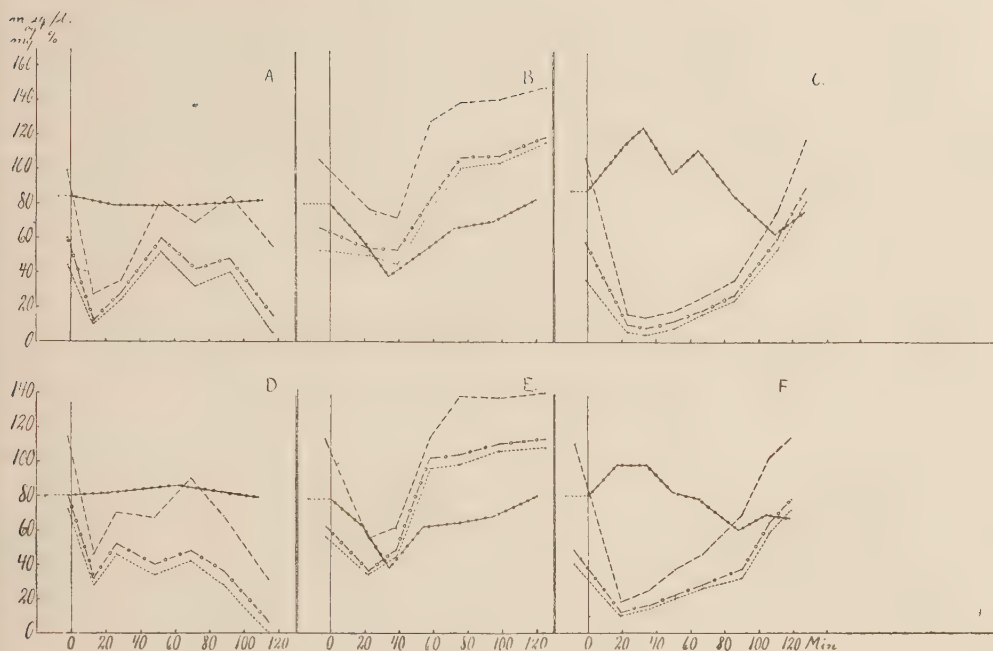


Fig. 36.

Fraktioneret Ophentning af Vandprøvemaaletid, 400 ccm, 1) uden Tilsætning (til venstre), 2) efter Insulin 20 Enh. i. v. (i Midten), 3) med 50 gr. Glucose opløst i Prøvemaaletid og samtidig Insulin 20 Enh. i. v. (til højre).

Forsøgsperson LXXXVI: A, B og C. (Forsøg Nr. 238—240—241)
 » LXXXVII: D, E og F. (» » 242—244—245)

Signaturforklaring som paa Fig. 6 og 7. Tiden regnes fra Prøvemaaletid drikkes.

glykæmi, som ventelig mest udtalt efter Infusion af den 10 % Glucoseopløsning (Fig. 34 og 35).

Følgende to Forsøgsrækker tjener til yderligere at belyse Blodsukkerets Indflydelse: (238—240—241 og 242—244—245).

Der gaves først et almindeligt 400 ccm Vandprøvemaaletid og samtidig hermed 20 Enh. Insulin intravenøst. Herved fremkom paa sædvanlig Maade Aciditetsstigning. Dagen efter gaves et glucoseholdigt Prøvemaaletid (12½ %) af samme Rumfang og samtidig Insulin. Endelig foretoges et Kontrollforsøg med 400 ccm Vand alene, uden Insulin eller Glucose. Naar Insulin gaves samtidig med Glucose paa den angivne Maade, fremkom der ingen nævneværdig Forandring af Blodsukkeret, hverken i stigende eller faldende Retning, undtagen et ringe Fald sidst i Forsøgene. Det viste sig da, at Glucosen paa sædvanlig Maade virkede aciditetshæmmende i Forhold til Kontrollforsøget, mens

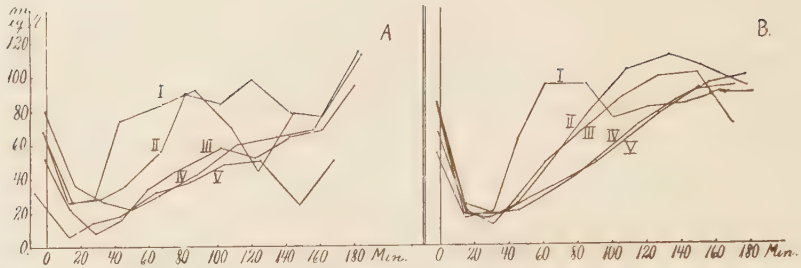


Fig. 37.

Fraktioneret Ophentning af Vandprøvemaaltid med Opløsning af forskellige Sukkerarter.

Aciditetskurver (Phenolphthalein)

A.			B.		
I Vand		Forsøg 191	I Vand		Forsøg 197
II Galactose 70 gr.		» 193	II Galactose 50 gr.		» 201
III Rørsukker 70 gr		» 195	III Rørsukker 50 gr.		» 200
IV Maltose 70 gr.		» 194	IV Glucose 50 gr.		» 198
V Glucose 70 gr.		» 192	V Maltose 50 gr.		» 199

Aciditeten stiger hurtigst efter Vandprøvemaaltid. Efter Sukkerarter naas samme eller højere Værdier, men senere.

Tiden regnes fra Prøvemaaltidet drikkes.

intet Spor af den ellers saa typiske Aciditetsstigning efter Insulin fremkom. Fig. 36.

Konklusionen heraf maa blive, at hypertoniske Glucoseopløsninger formaar at nedsætte Aciditeten, muligvis ogsaa ved intravenøs Tilførsel, men at den aciditetshæmmende Virkning sandsynligvis ikke skyldes Hyperglykæmi.

Den hæmmende Virkning af en koncentreret Glucoseopløsning er saa stærk, at den endog hindrer Histaminvirkning paa Ventriklen. Dette er vist ved Forsøg tilrettelagt paa en med fornævnte ganske analog Metode: Der gives Vandprøvemaaltid og samtidig subcutan Injection af 0,5 mg. Histamin en Dag, næste Dag gives et glucoseholdigt Prøvemaaltid, ledsaget af Histamin og endelig gives en tredje Dag Vandprøvemaaltid alene.

Det viste sig, at ikke blot ophævedes Histamins aciditetsforøgende Virkning fuldstændigt, men i Forsøgene med Histamin og Glucose var Aciditeten endog lavere end i Kontrolforsøget med Vand alene. 4 Forsøg viste alle det samme. (Se Fig. 34 og 35) (Forsøg Nr. 223—220—221, 224—226—227, 231—228—229 og 237—234—235.)

Forsøg med andre Sukkerarter er som anført foretaget af Kalk og

Meyer,¹⁶⁶ der mener at have fundet, at kun Glykogendannere bevirker Aciditetsnedsættelse. Modsat dette har *Matthes*²²⁸ fundet, at alle Sukkerarter bevirker Aciditetsnedsættelse, uafhængigt af deres Evne til Glykogendannelse.

Selv har jeg indgivet Galaktose, Maltose og Rørsukker. Virkningen er ens for disse Sukkerarter og synes identisk med Glucosevirkningen. Fig. 37.

KAPITEL 14

AARSAGEN TIL DEN ACIDITETSHÆMMENDE VIRKNING AF GLUCOSE

Man kan tænke sig følgende Muligheder til Forklaring af Glucosens hæmmende Virkning:

1) Hyperglykæmien kan udøve en speciel Virkning paa Ventrikelkirtlerne eller paa Nerverne til disse.

2) Virkningen kan være uspecifik og knyttet til Glucoseopløsningens fysiske og osmotiske Egenskaber.

Det er i det foregaaende vist

1) at koncentrerede Saltopløsninger udover samme aciditetshæmmende Virkning som Glucoseopløsninger af samme osmotiske Spænding,

2) at isotoniske Glucoseopløsninger, der injiceres intravenøst, ikke har nogen aciditetshæmmende Virkning, selv om der fremkommer Hyperglykæmi,

3) at dersom der gives Glucoseopløsning og Insulin samtidig, saaledes at der hverken fremkommer Hyper- eller Hypoglykæmi, virker Glucosen aciditetshæmmende paa sædvanlig Maade.

Disse Forhold viser klart, at man ikke kan tillægge Hyperglykæmien nogen Virkning i den nævnte Henseende, men maa regne med, at Aarsagen til Ventrikelvirkningen maa søges i Glucoseopløsningens osmotiske Spænding.

Den Tanke, at Ventrikelindholdets osmotiske Tryk skulde være af Betydning for Ventrikelfunktionen er paa ingen Maade ny, men synes i de sidste Aar at være traadt i Baggrunden.

*H. Strauss*¹²³ meddelte i 1896, at Ventriklen er i Stand til at om-danne koncentrerede Sukkeropløsninger, der indgives i Ventriklen, til Oplosninger med lavere Vægtfylde og ringere Sukkerindhold. Konc-trerede Sukkeropløsninger ($> 17\%$) forbliver ret længe i Ventriklen, mens tynde Oplosninger (3%) udtømmes hurtigt. Der kommer kun ringe Saltsyresekretion efter Sukker. *Strauss* tænker sig, at Ventriklen

enten resorberer Sukker eller udskiller et Sekret til Fortynding af anden Sammensætning end det normale Sekret.

*Roth og Strauss*²⁹⁵ har yderligere undersøgt Virkningen af Salt- eller Glucoseopløsninger af forskelligt osmotisk Tryk i Ventriklen. Deres Resultater er i Korthed følgende: Der eksisterer en »Fortyndingssekretion«, som søger at nedsætte Maveindholdets osmotiske Tryk, foruden Ventriklens egentlige »specifikke Sekret«, Mavesaften. Desuden mener de, at der foregaar en Diffusionsudligningsbevægelse mellem Blodet og Ventrikelindholdet.

Ved hypertoniske Opløsninger fører Diffusionsudligningen samt »Fortyndingssekretionen« til en Fortynding af Indholdet, hvorimod Sekretion af den egentlige Mavesaft træder i Baggrunden.

Ved isotoniske Opløsninger fører Diffusionen til Udligning af Partierspændingen af de enkelte opløste Stoffer over for Blodserumet. Desuden skal der ogsaa her forekomme en Fortyndingssekretion, trods det at de fysiske Kræfter modvirker dette. Ved hypotoniske Opløsninger kan den egentlige Mavesaft dominere og bevirke, at Opløsninger nærmer sig Isotoni.

*Justesen*¹⁶¹ bestemte Frysepunktsdepressionen i Ventrikelindhold. Han fandt, at hvilken osmotisk Koncentration, de i Ventriklen indførte Opløsninger end har fra først af, tenderer Frysepunktsnedsættelsen hen mod Fordøjelsens Slutning mod en begrænset Zone, inden for hvilken den indstiller sig. Denne Zone ligger mellem $\div 0,37^{\circ}$ og $\div 0,44^{\circ}$ i Middeltal $\div 0,40^{\circ}$.

*Meunier*²³³ har ligeledes ad kryoskopisk Vej bestemt opløste Stoffers Virkning paa Ventrikelsekretionen. Destilleret Vand frembringer en Ventrikelsekretion, som tenderer mod en Koncentration, hvis Frysepunktsdepression ligger ved $= \div 0,40^{\circ}$. Indføres i Ventriklen en medikamentel eller alimentær Opløsning, frembringes der en Sekretion, som stræber at føre Ventrikelindholdet hen mod en Koncentration med Frysepunktsnedsættelse i Nærheden af $\div 0,40^{\circ}$. *Meunier* mener, at Ventrikelsekretets egen Frysepunktsdepression maa nærme sig $= \div 0,40^{\circ}$, dersom Sekretet skal kunne frembringe denne Frysepunktsnedsættelse i Ventrikelindholdet. Jo fjernere den indførte Opløsnings Koncentration ligger herfra, des rigeligere vil den fremkaldte Sekretion være. *Meunier* mener (modsat *Pavlov*), at den anden, kemiske Fase af Ventrikelsekretionen, som afhænger af det indførte Stof, skyldes osmotiske Fænomener.

De osmotiske Fænomener ved Ventriklens Sekretionsforhold har været særlig studeret omkring Aarhundredskiftet, mens Interessen senere synes at have vendt sig bort herfra. *Teorell*³²⁹ mener, at det er med Urette, at disse Fænomener er blevet negligerede, og har gennem sine

Arbejder sandsynliggjort, at Diffusion og Osmose er Faktorer, der i betydelig Grad paavirker Ventrikelindholdets Sammensætning.

Som Forklaring paa hypertoniske Opløsningers aciditetsnedsættende Evne kan man tænke sig flere Virkemaader:

- 1) Fremkaldelsen af en Fortyndingssekretion.
- 2) Direkte Virkning paa Ventrikelcellerne.
- 3) Resorptiv Virkning.
 - a) Over duodenum eller øvrige Tyndtarm, reflektorisk eller hormonalt.
 - b) Efter Resorption Virkning paa Ventrikelkirtlerne.
 - c) Efter Resorption Virkning paa Nerverne til Ventriklens Kirtler.
- 4) Hæmning af Motoriken.

I Litteraturen findes flere Angivelser gaaende ud paa, at Koncentrationen af de Opløsninger, der indføres i Ventriklens, har Betydning for Ventriklens sekretoriske Reaktion. *Strauss*³²³ og *Roth og Strauss*²⁹⁵ tænker sig som nævnt, at Ventriklens ved Indgift af koncentrerede Glucoseopløsninger udskiller et »Fortyndingssekret« af anden Sammensætning end det normale Sekret. *Loeper og Marchal*,²¹⁰ *Ravdin, Johnston og Morrison*²⁷⁷ samt *Warren, Karr, Hoffmann og Abbott*³¹⁵ mener, at koncentrerede Opløsninger fortyndes i Ventriklens ved Diffusion gennem Ventrikelvæggen. Noget nærmere om Sammensætningen af denne Fortyndingssekretion ses ikke at være angivet noget Steds.

Mine Forsøg viser, at denne Sekretion, om den eksisterer, ikke kan indeholde nævneværdige Kloridmængder, idet der i Vand-Glucosemaal-tiderne kun findes overordentlig lidt Neutralklorid, mindre end Tilfældet er ved de rene Vandprovemaaltider. Saalænge Aciditeten holder sig lav, findes der saa at sige intet Neutralklorid, først naar Aciditeten begynder at stige, kommer der højere Værdier for baade Totalklorid og Neutralklorid. Da de fleste af Organismens Sekreter, der fremkommer ved Kirtelcellers Arbejde, indeholder større eller mindre Klorid, mængder, kan man ikke anse det for sandsynligt, at den hypotetiske Fortyndingssekretion skulde skyldes Kirtelvirksomhed. En Udtrædelse af Vand ved osmotisk Virksomhed kan derimod ikke udelukkes. At Glucosen i en hypertonisk Opløsning alene ved sit osmotiske Tryk kan hæmme Sekretionen af Syre, er saaledes muligt.

Spørgsmaalet om, hvorvidt der resorberes Glucose fra Ventriklens er langt fra bragt paa det rene. Nogle Forskere benægter, at der finder nogen nævneværdig Glucoseresorption Sted fra Ventriklens, saaledes *London og Polowzowa*,²¹³ *Maddock, Trimble og Carey*²²² ved Forsøg paa Hunde samt *Macleod, Magee og Purves*²²¹ ved Forsøg paa Rotter.

Modsat disse finder Hovedparten af Undersøgerne en Glucoseresorption af forskellig Størrelse i Ventriklen, saaledes *v. Anrep*,¹² *Delhougne*,⁶⁹ *Holtz*,¹¹⁶ *Morrison, Shay, Ravdin og Cahoon*²¹⁰ ved Dyreforsøg, *Freund og Steinhardt*,¹⁰⁶ *Shay, Gershon-Cohen, Fels og Munroe*³⁰⁹ samt *Warren, Karr, Hoffmann og Abbott*³⁴⁵ ved Forsøg paa Mennesker. De to sidste Hold Undsøgere finder iøvrigt i Lighed med *Morrison et al.*, at Glucoseresorptionen hovedsagelig finder Sted ved stærkt koncentrerede Opløsninger og praktisk talt mangler ved isotoniske Glucoseopløsninger.

Ifølge *N. Edkins*⁸² fremmer Alkohol Resorptionen af Glucosen fra Ventriklen.

Det synes efter Litteraturen som Helhed at dømme, at der ved Indgift af koncentrerede Glucoseopløsninger foregaar nogen Resorption fra Ventriklen, sandsynligvis ved Diffusion, men rimeligvis kun en ringe Brøkdel af den indgivne Mængde. Under disse Forhold maa Ventriklens Mucosa altsaa være permeabel for Glucose.

Hovedresorptionsstedet for Glucose er Tarmen. Ifølge *London og Polowzowa*²¹³ og *Hoesch*¹³⁸ resorberes Størsteparten i jejunum og ileum. Efter *Karr, Abbott, Hoffmann og Miller*¹⁶⁸ og *Abbott, Karr, Glenn og Warren*¹ resorberes den største Glucosemængde i duodenum, mens *Shay, Gershon-Cohen, Fels og Munroe*³⁰⁹ mener, at ved svagere Glucosekoncentration resorberes Hovedparten i duodenum, ved stærkere Koncentrationer i jejunum og ileum.

Den Mulighed maa overvejes, at Glucose efter Resorption fra Tarmen kunde hæmme Ventrikelkirtlernes Virksomhed.

I Litteraturen findes nogle Resultater, som har Interesse i denne Forbindelse. *Ivy og McIlvain*¹⁵⁸ angiver i 1924, at 5—10 % Glucoseopløsning, indgivet i Tarmen, kan udløse Ventrikelsekretionen, dog ikke regelmæssigt. I 1925 angiver *Ivy, Lim og McCarthy*¹⁵⁶ derimod, at Glucose er uden Virkning paa denne Maade.

Af Betydning er de Resultater, som *Henning og Norpoth*,¹³² *Secher*³⁰⁶ og *M. Andersen*¹¹ har opnaaet ved Behandling af Ulcus juxta-pyloricum med Næring, der indgives per Sonde intraduodenalt eller jejunalt. *Henning og Norpoth* anvender koncentrerede Glucoseopløsninger og finder, at disse hæmmer Syresekretionen hos Ulcuspatienter og frembringer Ro i Ventriklen. *Secher og M. Andersen* bruger et »Tarmmaaltid« af blandet Sammensætning og har iagttaget, at straks efter at Næringsstofferne naar ud i Tarmen, optræder der Stilstand af Ventriklens Bevægelser. *M. Andersen* anser denne Virkning for at være af reflektorisk Natur, mens *Norpoth* afviser, at Virkningen skulde være neurogen, idet han ingen Virkning finder af Stoffer uden Næ-

ringsværdi. Paa den anden Side finder *Norpoth* heller ingen Korrelation mellem Blodsukkerspejlet og Ventriklens Bevægelser.

Følgende Forsøg viser, at Glucose kan udøve en aciditetshæmmende Virkning, uden at den sukkerholdige Opløsning kommer i Berøring med Ventrikelslimhinden. (Fig. 38.)

Hos en Patient med normale Ventrikelforhold foretoges Duodenalsondering, og efter at Sonden laa i duodenum, nedførtes en tynd Sonde i Ventriklen, og der blev indgivet 400 ccm Vand pr. os, hvorefter der paa sædvanlig Maade foretoges fraktioneret Ophentning gennem den i Ventriklen liggende Sonde. Næste Dag foretoges et ganske lignende Forsøg, men med den Forskel, at umiddelbart efter at Forsøgspersonen havde drukket Vandet, injiceredes 150 ccm 33 % Glucose gennem Sonden i duodenum, hvorefter der paa sædvanlig Maade ophentedes fraktionerede Prøver fra Ventriklen. Bagefter kontrolleredes det ved Fehlings Reaktion, at der ikke fandtes Glucose i nogen af Prøverne fra Ventriklen.

2 følgende Dage gjordes lignende Forsøg, men uden Duodenalsonde. Første Dag indgaves 400 ccm destilleret Vand alene med paafølgende fraktioneret Ophentning. Næste Dag indgaves 400 ccm destilleret Vand indeholdende 50 gr. Glucose (12½ %). Der viste sig nu følgende Forhold: I Forsøgene med destilleret Vand alene fremkom en moderat Syresekretion, uanset om der laa en Sonde i duodenum eller ej. I Forsøgene med Glucose fandtes udtalt Hæmning ganske ensartet hvad enten Glucose blev givet i Ventriklen eller i duodenum uden Spor af Glucose i Ventriklen. Hyperglykæmien var væsentlig den samme i de to Tilfælde.

Disse Forsøg viser klart, at Glucosens hæmmende Virkning kan udløses fra Tarmen uden nogen direkte Glucosevirkning paa Ventriklen.

Denne ejendommelige Virkning fra duodenum til Ventriklen er muligvis, som *M. Andersen*¹¹ tænker sig for Motorikkens Vedkommende af reflektorisk Natur. *Quigley og Hallaran*,²⁶⁸ der ogsaa finder en Hæmning af Ventriklens Motorik ved intraduodenal Indgift af Glucose, tænkte sig i 1932 ligeledes, at Virkningen er af reflektorisk Natur, dog uden om Vagus. I 1934 finder *Quigley og Phelps*²⁷¹ imidlertid, at den nævnte motilitetshæmmende Virkning af Glucoseopløsninger ogsaa udøves paa en autotransplanteret, denerveret Ventrikel, hvorfor de slutter, at den hæmmende Virkning maa være af hormonagtig Karakter.

En Dannelse af et hormonlignende Stof fra Tyndtarmen, specielt Duodenalslimhinden, er i Virkeligheden en meget nærliggende Anskuelse. Velkendt er *Bayliss og Starlings* Paavisning af Sekretinet, den Opdagelse, der gav Stødet til Hormonlæren.

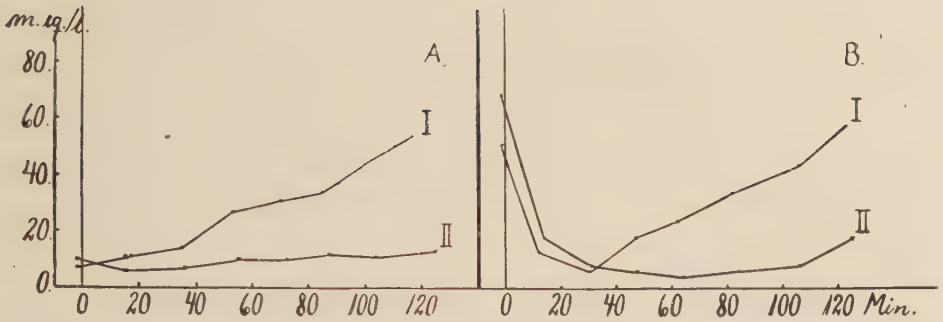


Fig. 38.

Virkningen paa Ventrikelsekretionen af Glucose intraduodenalt og per os
(hos samme Person).

Vandprøvemaaltid, 400 ccm.

Aciditetskurver (Phenolphthalein).

A.

To Sonder, een i Ventriklen og een i duodenum.

I: Fraktioneret Ophentning af Vandprøvemaaltid. Forsøg 212.

II: Fraktioneret Ophentning af Vandprøvemaaltid efter 200 gr. 25 % Glucoseopløsning intraduodenalt. Forsøg 213.

B.

Een Sonde i Ventriklen.

I: Fraktioneret Ophentning af Vandprøvemaaltid. Forsøg 214.

II: Fraktioneret Ophentning af Vandprøvemaaltid indeholdende 12½ % Glucose. Forsøg 215.

En tredje Mulighed er, at Resorptionen af stærkt koncentrerede Opløsninger i Organismen kunde give Anledning til Forandringer i Cellerne, som nedsætter disses sekretoriske Aktivitet. Herpaa tyder, at intravenøs Injection af en hypertonisk 10 % Glucoseopløsning formaaede at hæmme Aciditeten. (Forsøg 230, Fig. 35.) Lignende Resultat er fundet af *Karmel*,¹⁶⁷ som hos Mennesker finder Hæmning af Ventrikelsekretets Aciditet ved intravenøs Injection af forskellige hypertoniske Opløsninger af bl. a. Calciumchlorid, Rørsukker og Natriumchlorid og angiver, at Sukkerinjectioner paa denne Maade virker lige saa kraftigt hæmmende som Atropin.

*Noble og Robertson*²⁵⁰ finder paa Katte, at intravenøs Injection af hypertoniske Salt- og Glucoseopløsninger bevirker Aftagen af Ventrikelsekretets Volumen og Aciditet (foruden Fald af det intraoculære Tryk).

Interessante Dyreforsøg over dette Spørgsmaal er ogsaa foretaget af *Day og Komarov*.⁶⁸ Disse har paa Hunde med Oesophagotomi og Fistel til Ventriklen og duodenum fundet, at Sekretionen efter Skinfodring hæmmes betydeligt i Volumen og Aciditet efter intravenøs In-

jection af Glucose i 30 % Opløsning. Histaminsekretionen hæmmedes derimod ikke af intravenøse Glucoseinjectioner.

Intraduodenal Indgift af 30- 40 % Glucose frembragte en endnu kraftigere Hæmning af Skinfodringssekretionen og en tydelig, men noget mindre udtalt Hæmning af Histaminsekretionen. 10 % Glucose intraduodenalt gav ingen Hæmning af Sekretionen. Forfatterne slutter som Følge heraf, at Hæmnings Grad beror paa Koncentrationen af den anvendte Opløsning.

Den Sekretion, der fremkom efter elektrisk, rytmisk Stimulation af de overskaarne nn. vagi paa Halsen, hæmmedes paa samme Maade af Glucoseinjectionen, men noget mindre.

Forklaringen paa disse Forhold finder *Day og Komarov*⁴⁸ i de osmotiske Fænomener, der opstaar efter Indførelsen af koncentrerede Glucoseopløsninger, dels ved den hurtige Indbringelse af en hypertonisk Opløsning, dels paa Grund af øget Diurese, Vædskeudskud og Kloridudskud efter Indførelsen af Glucoseopløsninger. Virkningen skulde dels være perifer, dels central paa Vaguscentret (paa Grund af den svagere hæmmende Virkning paa den Sekretion, der fremkommer efter elektrisk Stimulation af de overskaarne nn. vagi).

Glucoses Indvirkning paa Ventriklens Bevægelser

Flere Undersøgere har iagttaget, at Glucose er i Stand til at hæmme Ventriklens Motorik.

*Bulatao og Carlson*⁴⁹ fandt hos Hunde Tonusnedsættelse og Kontraktionshæmning efter intravenøs Injection af 5 - 10 gr. Glucose. Hæmningen varer i ca. 10—60 Min. og er hyppigt ikke fuldstændig. Hos pankreasdiabetiske Hunde findes derimod kortvarig Hæmning efter intravenøs Glucoseinjection.

*Mulinos*²⁴³ mener derimod efter Forsøg paa Hunde, at Glucose intravenøst ikke hæmmer Ventriklens Sultkontraktioner eller Kontraktionerne efter Indgift af Føde, men kun standser den af Insulinhypoglykæmi foraarsagede motoriske Aktivitet.

*Kasabach*¹⁶⁹ fandt ved Røntgenundersøgelser hos Mennesker en ganske ubetydelig forlænget Ventrikeltømmningstid efter Indtagelse af 500 ccm 50 % Glucoseopløsning per os.

*Quigley og Hallaran*²⁶⁸ finder hos Hunde ingen sikker Hæmning af Ventriklens Spontanbevægelser efter intravenøs Glucoseinjection. Derimod bevirker Glucose i isotonisk eller hypertonisk Opløsning, dersom det indgives i Ventriklens, i Lobet af faa Min. en motorisk Hæmning, der holder sig i 13 - 50 Min. og ophører, naar Blodsukkeret er ved at have naaet sit Maximum. Ogsaa Rørsukker og Lactose giver en lignende

Hæmning. Indføres Sukkeret i duodenum, kommer der en ganske lignende Hæmning. Forholdene ligger paa samme Maade hos vagotomerede Dyr. *Quigley og Hallaran* mener paa Grund heraf, at Virkningen skyldes en Reflex fra duodenum, men ikke gaaende over vagus.

*Quigley og Phelps*²⁷¹ har i en senere Forsøgsrække som nævnt yderligere undersøgt Forholdene paa Hunde ved en autotransplanteret, denerveret Ventrikelblindsæk og fundet, at Blindsækken svarer med Hæmning af Bevægelserne, analogt med, hvad Tilfældet er i den store Mave, naar der i denne indgives Glucoseopløsninger. Virkningen er desto stærkere, jo mere koncentreret Glucoseopløsningen er. Laktose og Rørsukker har samme Virkning. Ogsaa en Ventrikel, hvortil alle extrinsece Nerver er overskaaret (dobbelt Vagotomi, dobbelt Splanchnicotomi og Ganglionektomia coeliaca) frembyder samme Motorikhæmning efter Glucose som en normal Ventrikel. Derimod udeblev Virkningen, dersom Glucoseopløsningen forhindredes i at træde fra Ventriklen ud i Tarmen. Virkningen udløses fra Tarmens øvre Del, men ikke fra ileum og colon. Forfatterne konkluderer, at den motilitetshæmmende Virkning er af Hormonkarakter, muligvis medvirker en Reflex, udløst fra øvre Tyndtarm.

Allerede i 1905 paaviste *Carnot og Chassevant*,^{54, 55} at hypotoniske og navnlig hypertoniske Natriumkloridopløsninger passerer Ventriklen langsommere end isotoniske Opløsninger. Den Forsinkelse af Ventrikeltømningen, som optræder efter Indgift af hypertoniske Opløsninger, er proportional med Koncentrationen af den indgivne Opløsning. Denne Opfattelse har imidlertid ikke sat sig større Spor i Litteraturen før en Del Aar senere. I 1935 fandt *Johnston og Ravdin*¹⁵⁹ imidlertid ligeledes, at koncentrerede Glucoseopløsninger forlader Ventriklen langsommere end isotoniske. *Gershon-Cohen og Shay*¹¹⁴ kommer et Par Aar senere ved Røntgenundersøgelser paa Mennesker til det Resultat, at hypertoniske Salt- og Glucose- samt Alkaliopløsninger indgivet i duodenum bevirker en forsinket Tømning af Ventriklen proportionalt med Opløsningernes Koncentration. Virkningen er lidt mindre udtalt, hvis Stofferne indgives pr. os.

Det vil erindres, at Forsøgene med Ewalds Prøvemaaltid viste, at efter koncentrerede Glucoseopløsninger øges Prøvemaaltidets Mængde til det dobbelte, mens Aciditeten aftager til henimod det halve. Denne Virkning kunde i og for sig godt forklares som en Hæmning af Motoriken, saaledes at der fremkom en Retention i Ventriklen, hvorved et større Vædskeomfang blandedes med samme Ventrikelsekretmængde og paa den Maade bevirkede en tilsyneladende Aciditetsnedsættelse. Forsøgene med Vandprøvemaaltid + Glucose gav, som det er nævnt, Indtryk af, at der hersker en, ogsaa subjectivt for Forsøgs-

personen mærkbar, fuldstændig Ro i Ventriklens. De ophentede Prøver er vandklare, uden Galde- eller Slimtilblanding, hvilket varer i 1--1½ Time til Forskel fra almindeligt Vandprøvemaaltid, hvor de enkelte fraktionerede ophentede Prøver varierer mere i Udseende og Aciditet. Forholdene efter koncentrerede Glucoseopløsninger viser samme Udseende som ved almindeligt Vandprøvemaaltid + Atropin.

En mere indgaaende Undersøgelse af Ventriklens Motorik ligger uden for dette Arbejdes Rammer, men de fremhævede Forhold viser klart, at man maa regne med, at Hæmning af Ventriklens Bevægelser er en vigtig medvirkende Aarsag til de lave Aciditetsværdier, der ses efter Indtagelse af koncentrerede Glucoseopløsninger.

Spørgsmaalet om, hvorledes den motoriske Hæmning efter Glucose kommer i Stand, maa ud fra de citerede Forsøg besvares ved den Antagelse, at den sandsynligvis bevirkes ved en reflektorisk eller hormonal Indvirkning fra Tarmen eller efter Resorption ved en direkte osmotisk Virkning paa Ventriklens Muskelceller eller Nerver.

BLODSUKKER OG VENTRIKELSEKRETION VED FORSKELLIGE SYGELIGE TILSTANDE

Der findes i Litteraturen en Række spredte Meddelelser angaaende dette Problem. De kan deles i dem, der angaar Blodsukkerets Forhold ved patologiske Ventrikeltilstande, og dem, der behandler Ventrikelsekretionens Forhold ved patologisk Blodsukker.

Man finder i Litteraturen beskrevet saavel Forandringer i det fastende Blodsukker som Ændringer i Blodsukkerkurven efter Glucosebelastning ved enkelte Mavesygdomme. En Sygdom, der praktisk talt altid er ledsaget af Achyli, er Anæmia perniciosa.

*Meulengracht og Iversen*²³² finder hos Patienter med pernicios Anæmi i daarlige Perioder af og til Forhøjelse af Fastebldsukkeret og undertiden tillige forlænget og forhøjet Forløb af Belastningskurven.

*Rennie*²⁵¹ finder ligeledes, at Blodsukkerkurven hos adskillige Patienter med pernicios Anæmi har et abnormt højt eller forlænget Forløb efter Glucosebelastning.

Kombinationen af Diabetes mellitus og pernicios Anæmi skal iøvrigt være sjælden, *Beckert*²⁷ angiver, at 1 % af Diabetikere har pernicios Anæmi, medens *Howard Root*²⁹⁰ mener, at Koincidensen er hyppigere de senere Aar.

Det er klart, at eventuelle Forandringer ved Blodsukkerets Forhold ved pernicios Anæmi ikke behøver at skyldes den tilstedeværende Achyli og at en saadan Sammenhæng vil være overordentlig vanskelig at bevise. En anden Sygdom, der har Tendens til at give Achyli, er den idiopathiske Steatorrhoe (ikke tropisk Sprue), og der er her modsætningsvis beskrevet lavt fastende Blodsukker og lav Glucosebelastningskurve. (*Hess Thaysen*,³³³ *Hess Thaysen og Norgaard*³³⁴). Det maa anses for det sandsynligste, at de beskrevne Ændringer i Blodsukkerets Forhold er uafhængige af Achylien, men skyldes den til Grund liggende Lidelse.

*Van den Bergh og van Heukelom*³³⁷ meddeler i visse Tilfælde af

Ulcus ventriculi at have fundet manifest Glucosuri, i andre Tilfælde først efter Belastning med 50 gr. Glucose. De herved fremkomne Blodsukkerkurver lignede ikke en almindelig Diabeteskurve, men var paa den anden Side ikke normale, idet der hurtigt fremkom en Stigning til 2—300 mg%, men Normalværdierne naaedes hurtigere end ved Diabetes mellitus.

*Scherk*²⁹⁹ fandt ved Belastning med 50 gr. Glucose normale Forhold hos Patienter med Ulcus ventriculi og duodeni, det samme gjaldt Patienter med benign Pylorusstenose. Derimod fandtes i mange Tilfælde af Carcinom i Fordøjelseskanaalen Forandringer, visende sig ved et forsinket Toppunkt af Kurven, nemlig efter 60 Min. Forløb, i enkelte Tilfælde ogsaa paa et højere Niveau end hos normale.

*Le Noir, Fossey og Richet*²⁰¹ finder højere Fastebldsukker og højere Stigning efter Sukkerbelastning hos Ulcuspatienter end hos Patienter med Cancer ventriculi.

*Scharpff*²⁹⁸ angiver, at der hos Ulcuspatienter fremkommer en tydelig Blodsukkerforhøjelse efter Belastning med 80 gr. Lævulose, medens der hos Patienter med andre Sygdomme kun kommer en ringere Stigning.

*Boller og Überrack*³⁹ angiver, at Blodsukkerbelastningskurvens Form er væsensforskellig hos superacide og anacide. Hos de førstnævnte fandtes Kurvetoppen sædvanligvis ved 150 mg%, mens den hos anacide ikke var under 200 mg%. Kurvens Fald synes noget forsinket hos anacide. Belastningskurverne paavirkes henimod det normale, naar der hos anacide gives Saltsyre eller hos superacide gives Alkali. Forklaringen antages at være, at Ventriklens Tomning foregaar hurtigere hos anacide end hos superacide.

*Sačić og Hahn*³²⁴ finder, at Belastning med Glucose giver højere Stigning, naar Glucosen gives intraduodenalt, end naar den gives intraventriculært, hvis Talen er om Patienter med Hyperchlorhydri eller Normochlorhydri, mens de to Belastningsformer virker ens ved Achlorhydri, og her giver relativ høj Stigning. Forklaringen antages at være, at Ventriklens Tomning foregaar hurtigere ved Achyli, hvorfor den intraventriculære Indgift her virker ens.

*Shay, Gershon-Cohen og Fels*³⁰⁸ iagttog, at ca. Halvdelen af en Række Patienter med Anaciditet viste en abnorm Glucosebelastningskurve, nemlig enten en høj Stigning (over 180 mg%) eller forsinket Fald (120 mg% ikke opnaaet efter 2 Timers Forløb). Kun en Sjettedel af Patienter med normale Aciditetsforhold viste lignende Forstyrrelser.

*Mulsow*²⁴¹ fandt, at det fastende Blodsukker ligger inden for det normale Grænser hos Patienter med Mave- og Tarmsygdomme, dog

relativt lavt ved *Ulcus duodeni*. Iøvrigt fandt han ingen tydelig Relation mellem Ventriklens Aciditetsforhold og Belastningskurven.

*Gordon og Zlatopolsky*¹²⁰ finder ingen lovmæssig Sammenhæng mellem det -fastende Blodsukker og Ventriklens Sekretionsforhold, uden maaske en Tendens til lidt højere Blodsukker hos de anacide. Glucosebelastning hos anacide og superacide gav hos de sidste baade højere Stigen og dybere Fald end hos de første. Patienter med »nervøs Mave« havde særlig store Udsving af Blodsukkeret.

I Følge *Lapp og Dibold*²⁰² er Stigningen af Middags- og Aftenblodsukkeret over det fastende Niveau større hos superacide end hos anacide.

*Christlieb*⁵⁹ fandt hos mavelidende Patienter et særligt Symptomkomplex med Træthed, stort Søvnbehov, Hjertebanken, Sved, trykkende Hovedpine og af og til Afmagtsfølelse, som mindede om hypoglykæmiske Tilstande. Ved Glucosebelastning hos en Række Patienter med Mavesygdomme fandt han ved Gastritis normale Kurver. Ved *Ulcus ventriculi* fandtes normal Stigning og af og til ret dybt sekundært Fald. Ved *Ulcus duodeni* var den sekundære hypoglykæmiske Fase meget udtalt, gennemsnitlig naaede Blodsukkeret ned paa 64 mg%, men i nogle Tilfælde helt ned til 34—38 mg% med Udvikling af hypoglykæmiske Symptomer. Samtidig med Hypoglykæmien fandtes en betydelig Stigning i Aciditetsværdierne og forøget Motorik (klinisk iagttaget). *Christlieb* mener, at tardive Smerter og natlig Ventrikelsekretion kan skyldes den hypoglykæmiske Tilstand og mener, at de særlige Forhold ved Blodsukkeret hos *Ulcus*patienter maa tilskrives en »Sturzentleerung« af Ventriklens Indhold.

*Thiele*³³⁵ mener, at Ventriklens Motilitet har en betydelig større Indflydelse end Aciditeten paa Blodsukkerkurven efter Sukkerbelastning og betvivler, at man kan faa bestemte Blodsukkerkurver for bestemte Mavesygdomme, idet Kurvens Form bestemmes af andre Faktorer end Sygdommen, f. Eks. individuel Forskel paa Glucosens Virkning paa Ventriklen, Alderen, den legemlige Almentilstand og Organismens vegetative Tonus.

Blodsukkerets Forhold efter Ventrikelopationer

Et særligt Felt har givet Anledning til en Række Meddelelser, nemlig Blodsukkerets Forhold efter Ventrikelopationer, specielt Resektioner. *Beckermann*²⁶ saa hos Patienter, der havde faaet udført Ventrikelsektion, Anfald af pludselig Krafttesløshed, Mathed, Svimmelhed, Rysten, Svedfrembrud, Hede- og Kuldefølelse og Uro. Anfaldene kunde komme med yderst varierende Frekvens, næsten altid efter

kulhydratrige Maaltider. Fænomenerne svandt efter Tilførsel af Kulhydrater og efter Hvile. De paagældende Anfald fandtes hos 10 af 30 efterundersøgte Resektionspatienter. Ved Belastning med Glucose fandtes i 5 Tilfælde paafaldende lave Blodsukkerværdier ned til 35 mg%, ledsaget af kliniske Hypoglykæmisymptomer. Som Behandling tilraades kulhydratfattig Kost.

*Dibold*⁷³ omtaler ligeledes hypoglykæmiske Tilstande efter Ventrikelresektion. Ved Glucosebelastning findes en stejl Stigning og et dybt Fald, eventuelt helt ned paa virkelig hypoglykæmiske Værdier. De paagældende Patienter er tillige særlig insulinfølsomme. Som Behandling tilraades hyppige kulhydratrige Maaltider.

*Koranyi*¹⁸³ foretog Belastning med store Glucosemængder (100 - 150 gr.) paa Patienter, der var opereret for Mavelidelser af forskellig Art. I ca. $\frac{1}{3}$ af Tilfældene iagttoges usædvanlig lave Blodsukkerværdier, dog kun hos 3 af Patienterne ledsaget af kliniske Symptomer paa Hypoglykæmi. Det viste sig, at de lave Blodsukkerværdier kun forekom hos Patienter, hvor Operationen var foretaget i Lokalanæstesi. Samme Forhold fandtes ved Dyreforsøg, hvorfor *Koranyi* mener, at den postoperative Hypoglykæmi skyldes en Beskadigelse af Ganglier i Ventrikelregionen eller af nn. splanchnici, idet der herved fremkaldes en Forstyrrelse af den nervøse Sukkerregulation.

*Wöhrle*³⁵⁷ fandt ved Glucosebelastning hos Resektionspatienter højere initial Stigning og lavere sekundært Fald af Blodsukkeret end normalt. Indbringes hos normale Glucosen i duodenum findes ogsaa en høj Begyndelsestop, men intet udpræget Fald, saaledes at hurtig Udtømmelse ikke alene kan forklare den sekundære Hypoglykæmi. Patienter med Achyli frembyder ligeledes en høj initial Stigning, men intet sekundært Fald. Ogsaa *Gordon og Zlatopolsky*¹²⁰ finder hos Resektionspatienter efter Glucosebelastning høj initial Stigning og sekundært, brat Fald med Udvikling af hypoglykæmiske Symptomer.

Lignende Forhold beskrives af *Christlieb*.⁵⁹

*Lasch*²⁰³ meddeler 3 Tilfælde af Spontanhypoglykæmi ved Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni samt efter en Ventrikelresektion. Symptomerne var Mathed, Rysten og Sved, som svandt efter Sukkerindgift. Der fandtes lavt fastende Blodsukker og efter Glucosebelastning betydelig sekundær Hypoglykæmi til 38 mg%. Desuden fandtes Insulinoverfølsomhed og i et af Tilfældene udtalt Hypoglykæmi, 30 mg% efter legemligt Arbejde.

*Straaten og Hünemann*³²² mener ikke, at alimentær Hypoglykæmi er en for Mavepatienter speciel Reaktionsform, men har dog særlig hyppigt iagttaget den hos Patienter, der har faaet foretaget en Ventrikelresektion, navnlig i den første Tid efter Operationen. Senere af-

dæmpes og udlignes disse Forandringer hos nogle Individer. Hypoglykæmien fandtes hyppigst i Tilfælde med saakaldt »Styrttømning« (»Sturzentleerung«).

*Myers og Mc. Kean*²⁴⁵ finder, at Glucosebelastningskurvens Udseende er afhængig af Ventriklens Tømningstid, saaledes at hurtig Ventrikeltømning giver en brat og hurtig Stigning til ret høje Blodsukkerværdier med derpaa følgende lige saa brat Fald, saaledes ogsaa efter Gastroenteroanastomoseoperation, mens der derimod hos Patienter med benign Pylorusstenose findes prolongeret Hyperglykæmi. Til samme Resultat kommer *Watson*.³⁴⁶ Ogsaa *Meyer*²³⁵ betoner Ventriklens Tømningshastigheds Betydning for Sukkerbelastningskurven.

*Evensen*⁸⁷ har gjort Spørgsmaalet om alimentær Hypoglykæmi efter Ventrikeloperationer og Tømningstidens Indflydelse paa Glucosebelastningskurven til Genstand for en grundig Undersøgelse. Ved Gastroenterostomi fandtes i næsten Halvdelen af Tilfældene efter Glucosebelastning forhøjet Blodsukker og ligeledes i henvend Halvdelen af Tilfældene abnormt lavt sekundært Blodsukkerfald. Ofte er Kurven dog normal. Ca. $\frac{1}{3}$ af Tilfældene viste hypoglykæmiske Symptomer, dog kun hvis Blodsukkeret naaede under 0,063 %.

Efter Ventrikelresektion fandtes lignende Forandringer, dog mindre hyppigt.

Evensen konkluderer, at de nævnte Ventrikeloperationer kan gøre visse Individer disponerede til Hypoglykæmi og tilskriver dette en hurtigere Tømning af Ventriklens, eftersom lignende Forandringer kan ses ved intraduodenal Glucoseindgift.

Det ses saaledes, at der findes en broget Række af tildels modstridende Resultater over Blodsukkerets Forhold ved forskellige Mavesygdomme, og det er meget vanskeligt at danne sig et Skøn over, hvilke af de beskrevne Forandringer der er reelle.

I mit Materiale har jeg foretaget en Opgørelse af det fastende Blodsukker paa 2 forskellige Patientgrupper. 24 Observationer paa 11 Personer med absolut Achyli viste et gennemsnitligt fastende Blodsukker paa $94 \pm 2,4$ mg%, medens 96 Observationer paa 38 Personer med surt Fastesekret viste et gennemsnitligt fastende Blodsukker paa $85 \pm 0,9$ mg%. De vedføjede Middelfejl paa Middeltallene viser, at Forskellen mellem Blodsukkeret i de to Grupper sandsynligvis er reel.

Man maa dog i højeste Grad være kritisk over for dette Resultat og meget varsom med at slutte, at det skulde være Ventrikelsekretets Aciditet, der betinger denne Forskel. Patienter med absolut Achyli er ofte ældre Mennesker, idet det er et kendt Faktum, at Achyli-frekvensen øges ved stigende Alder, og det samme gælder det fastende Blodsukker. Desuden indgaar der Tilfælde af pernicios Anæmi i Achyli-

gruppen, og det er muligt, at det fastende Blodsukker ved denne Sygdom er forhøjet (*Meulengracht og Iversen*²³²), uden at det kan afgøres, om dette staar i Forbindelse med Achylien. Det samme Ræsonnement gælder for andre achyliyvlidende Sygdomme.

Forholdene hos Patienter, der har gennemgaaet Ventrikeloperation (specielt Resektion) er vanskelige at udrede. Jeg har i nogle faa Tilfælde haft Lejlighed til at undersøge Glucosebelastningskurverne før og efter Ventrikelresektionen. Der optraadte i intet af Tilfældene egentlige hypoglykæmiske Symptomer og ingen sikker Forskel i Blodsukkerkurvens Forløb. Det maa dog paapeges, at Blodsukkerkurven efter en Belastning kan vise store spontane Variationer fra Dag til Dag, og kun store Statistiker kan vise en eventuel Forskel her. Yderligere kompliceres Spørgsmaalet ved, at Ventriklens Tømningsforhold efter en Resektion næppe er ensartede i de forskellige Tilfælde, hvad der rimeligvis ogsaa vil øve Indflydelse paa Kurvens Forløb. Iøvrigt maa om dette Spørgsmaal henvises til *Evensen*.⁸⁷

Ventrikelfunktionens Betydning for Svingninger i Blodsukkeret

Der foreligger enkelte Undersøgelser over, hvorvidt Ventriklens naturlige Funktion er ledsaget af Svingninger i Blodsukkeret. Saaledes har *Soula, Bugnard, Baisset og Fabre*³¹⁶ hos Hunde med Oesophagus- og Ventrikelfistel ved Skinfodring fundet, at Ventriklens Sekretion er ledsaget af en Blodsukkerforhøjelse paa 15—25 mg%, som naar Maximum i Lobet af den første Time efter Skinfodringen. Tilsvarende Forsøg af *Soula, Goebel, Bugnard og Bouisset*,³¹⁷ hvor Sekretionen fremkaldtes af Histamin, gav ingen Forandring af Blodsukkeret.

*Brauch*⁴⁴ finder ingen Sammenhæng mellem Intensiteten af Ventriklens Peristaltik og Blodsukkerets Højde, skønt han ofte saa betydelige Svingninger i Blodsukkeret i Lobet af en Formiddag, baade hos sunde og hos mavelidende Patienter. Specielt fandtes ikke stærkere udtalte Blodsukkersvingninger hos Ulcuspatienter end hos sunde Patienter.

Ventrikelsekretionens Forhold ved patologisk forandret Blodsukker

Den Tilstand, der her tildrager sig Opmærksomhed, er først og fremmest Diabetes mellitus, den Sygdom, der par excellence er forbundet med Insulindeficit og forhøjet Blodsukker. Der foreligger i Litteraturen en Del Undersøgelser over Ventriklens Forhold ved denne Sygdom.

*Rosenstein*²⁹³ fandt, at Saltsyre ofte mangler gennem kortere eller længere Tid i Ventriklen hos Diabetikere, hvilket opfattedes som en »Neurose« af Maven, parallel med Manglen af Patellarreflekserne, hvilket ogsaa opfattedes som en Neurose. I en Del Tilfælde af Diabetes mellitus angives der at komme Atrofi af Ventrikelslimhinden som Følge af en interstitiel Gastrit. Svarheden af denne »Sekretionsneurose« af Maven forløb imidlertid ikke proportionalt med Tilfældenes Alvorlighed iøvrigt, maalt paa Graden af Udskillelse af Sukker, Diacet og Acetone.

*Fauconnet*⁹⁵ fandt i Hovedparten af 15 Tilfælde af Diabetes Forstyrrelse af Ventrikelfunktionen. Oftest saas Hypermotilitet, med eller uden Sekretionsforstyrrelser, f. Eks. Mangel paa fri HCl, Hypoaciditet og Hyposekretion forbundet med en atrofisk Gastritis. Anomalierne antoges at skyldes forhøjet Stofskifte samt forøget Næringstilførsel. *K. Faber*⁸⁸ meddeler, at henvend Halvdelen af Diabetespatienterne paa Afd. B. paa Rigshospitalet har haft Achyli. Desuden kan findes svingende, undertiden forhøjede Syretal, samtidig med nedsat Pepsinmængde. Der forekom ofte Diarrhoer, der anses for gastrogene. *Faber* mener, at Aarsagen til den hyppige Achyli maa søges i en Gastrit, hvilken paa sin Side tilskrives Polyfagien samt Diabeteskosten, der er lidet skaanende for Ventriklen.

*Bowen og Aaron*⁴³ blev ved lagttagelse af Diarrhoer hos Diabetikere ledet ind paa at undersøge Ventrik lens Sekretionsforhold hos disse. De fandt ved fraktioneret Undersøgelse (Maaltidets Art angives ikke), at 29 % af 69 Diabetikere havde Achlorhydri. Dette Forhold fandtes kun hos Patienter med sværere Diabetes og af længere Varighed. Derimod viste det sig, at Achlorhydrien ikke skyldtes Aldersfordelingen.

*Katsch*¹⁷² har hos 7 af 10 Diabetikere fundet Achyli eller Subaciditet.

*Wiechmann og Elzas*³⁵¹ fandt ved fraktioneret Alkoholprøvemaaletid hos Diabetikere, at 40 % af dem havde Anaciditet eller Subaciditet. *Wiechmann*³⁵⁰ offentliggør senere Resultaterne fra et større Antal Diabetikere (124) undersøgt paa lignende Vis. Blandt disse fandtes 25 % med Anaciditet og 15 % med Subaciditet. Aldersfordelingen fandtes ikke at have Indflydelse paa dette Forhold, næppe heller Køn sfordelingen. Sygdommens Varighed syntes ligeledes uden Indflydelse herpaa.

*Wohl*³⁵⁵ betoner Hyppigheden af gastro-intestinale Symptomer hos Diabetikere. Han finder hos 33 Diabetikere, undersøgt med fraktioneret Prøvemaaletid 11 med Achlorhydri, 7 med Hypoaciditet, 11 med Normochyli og 4 med Hyperaciditet, d. v. s. Achlorhydri hos 33,3 %.

*Bogdatjan og Ostrowidoff*³⁶ fandt hos 26 Diabetikere, at 14 (d. v. s. 53,7 %) havde Anaciditet eller Subaciditet, mens 12 havde Normaciditet eller Hyperaciditet. Ventrikeltømmningen var som Regel hæmmet hos Diabetikere. Saavel efter en enkelt Insulininjection som efter længere Tids Insulinbehandling stiger Syreværdierne, mest i de Tilfælde, hvor der i Forvejen bestaar Sub- eller Anaciditet.

*Rabinowitch, Fowler og Watson*²⁷⁵ har undersøgt 100 dels insulinbehandlede, dels ikke insulinbehandlede Diabetikere af begge Køn med Ewalds Prøvemaaltid. 39 af Patienterne havde ingen fri Saltsyre og 59 havde Totalaciditet mindre end 40. Der fandtes ingen Relation mellem Aciditetsnedsættelsen og Varigheden af Diabetes, ej heller til hvorvidt Diabetes var insulinbehandlet.

Halvdelen af de undersøgte var over 50 Aar. Forfatterne mener ikke at maatte tilskrive Alderen alene de fundne lave Værdier. Aciditeten var lavere hos Kvinder end hos Mænd.

*Klein*¹⁸⁰ finder hos 42 ikke behandlede Diabetikere ved Undersøgelse med fraktioneret Prøvemaaltid 8 med Anaciditet, d. v. s. 16,7 %, 2 med Subaciditet og 32 med Normaciditet.

*Kloster*¹⁸² finder blandt 209 Diabetikere undersøgt med fraktioneret Alkoholprøvemaaltid 40,7 % med Anaciditet. 65 havde Phenolphataleintal < 10. Næsten Halvdelen havde Phenolphtalein < 21 og kun $\frac{1}{4}$ havde Phenolphtalein > 50, hvilket var Gennemsnittet hos normale.

Den høje Anaciditetsfrekvens syntes ikke at skyldes Alderen, idet den ogsaa var til Stede i yngre Aldersklasser. Heller ikke var der væsentlig Forskel paa insulinbehandlede og ikke insulinbehandlede Diabetikere. Derimod viste det sig, at ved længere Varighed af Diabetes, 5 Aar eller derover, gjorde den aciditetsnedsættende Faktor sig yderligere gældende, idet Anaciditetsprocenten i denne Klasse var saa høj som 64,7 %. Der fandtes Anaciditet hos flere Kvinder end Mænd.

*Dibold*⁷⁴ angiver, at svær Acidose ad toxæmisk Vej fører til en Gastritis med høje Syretal samt Hypotoni af Ventrikelmuskulaturen. En primær Irritationsgastrit, angiver han, ses sjældnere nu end tidligere og mest hos yngre Diabetikere.

Iøvrigt finder *Lapp og Dibold*²⁰⁰ hyppigt Sub- og Anaciditet hos Diabetikere.

*Albers*⁵ har fundet nogle ejendommelige Resultater angaaende Diabetikers Ventrikelforhold. Ved fraktioneret Coffeiprovemaaltid konstaterede han blandt 45 Diabetikere 11 Tilfælde af histamin- og insulinrefrakter Achyli. Hos ikke tidligere insulinbehandlede Diabetikere angiver *Albers*, at hver Insulininjection efterfølges af en prompte Stigning af Aciditeten i 10–20 Min., men langt fra saa høj en Stigning som hos sunde, der faar Insulin. Hos Diabetikere, der til Stadighed

behandles med Insulin, finder han imidlertid, at den Aciditetsstigning, der bevirkes af en Enkeltinjection, bliver mindre end før Insulinbehandlingen, men atter kan forøges efter en Insulinpause. I det hele finder *Albers*, at Insulinbehandling bevirker en Nedsættelse af den fri Saltsyre hos Diabetikere.

*Fenz*⁹⁸ har undersøgt 116 Diabetespatienter med fraktioneret Cofeinprøvemaaletid. Heraf var 65 fuldstændig anacide og 20 hypoacide, d. v. s. hver 2. Diabetiker havde Anaciditet. Af de ubehandlede Diabetikere var 60 % anacide, og af de insulinbehandlede var 43 % anacide. Der er ikke foretaget Alderskorrektion. Det angives, at Anaciditetsfrekvensen ikke er parallel med Tilfældenes Sværhed. Tillige anføres, at mange Diabetikere lider af Diarrhoer, som *Fenz* opfatter som gastrogene.

*Fabian og Stark*⁹² finder ved Undersøgelse med fraktioneret Cofeinprøvemaaletid Achyli eller lave Syreværdier hos ubehandlede Diabetikere. Desuden er Sekretionsperioden kort, grundet paa forøget Motilitet. Hos insulinbehandlede Diabetikere er derimod Syreværdierne som Regel højere end normalt, der findes Klatrekurve, og Tømnings-tiden er ikke mere forkortet. Der saas dog Tilfælde af svær Diabetes, hvor Syreværdierne var normale eller hypernormale.

Forklaringen paa den relativt hyppige lave Aciditet hos Diabetikere har man søgt i forskellige Retninger. *Faber*⁸⁸ anser Aarsagen for at ligge i en Gastritis, der paa sin Side er fremkaldt ved Overfyldning med Føde paa Grund af Diabetikernes Polyfagi, dels ved uhensigtsmæssig Føde, idet Diabetikerkosten i al Almindelighed er lidet skaaende for Ventriklen, ja oftest endog sammensat med Prævalens af grove Spiser som Flæsk, Rugbrød, Kaal og Kaffe. Lignende Anskuelser fremfører *Fauconnet*,⁹⁵ *Wiechmann*,³⁵⁰ *Klein*¹⁸⁰ og *Fabian og Stark*.⁹²

Efter Paavisningen af Insulins ventrikelstimulerende Evne ser nogle Aarsagen til Diabetikernes Hypoaciditet i Insulinmangel. Saaledes *Wiechmann*,³⁵⁰ *Bogdatjan og Ostrowidoff*³⁶ samt *Fenz*.⁹⁸

Katsch,¹⁷² *Klein*,¹⁸⁰ *Wiechmann*,³⁵⁰ *Fenz*⁹⁸ samt *Fabian og Stark*⁹² nævner den Mulighed, at en tilstedeværende Galdevejslidelse er Aarsagen til Hypoaciditeten. En Galdevejslidelse skal oftere end almindelig formodet findes hos Diabetikere, men afsløres tit kun ved omhyggelig anamnestisk Undersøgelse. (*Wiechmann*³⁵⁰). At manifest Galdevejslidelse tit er ledsaget af Anaciditet er en almen kendt Sag.

Endelig anfører *Klein*¹⁸⁰ og *Fabian og Stark*,⁹² at der findes Hypochloræmi hos Diabetikere, især ved Acidose, og dette skulde give Anledning til nedsat Udskillelse af HCl. fra Ventriklén.

*Wiechmann*³⁵⁰ nævner »konstitutionel Underlødighed af Ventrik-

len« som en Mulighed. *Fenz*⁹⁸ mener, at man ogsaa maa tænke paa en eventuel B-Vitaminmangel.

*Howard Roof*²⁹⁰ har fundet en øget Frekvens i de senere Aar af Tilfælde med Kombination af Diabetes mellitus og pernicios Anæmi. Han tilskriver dette større Livslængde paa Grund af den forbedrede Behandling af begge disse Sygdomme i Forbindelse med en større Interesse for Diagnosen. Han meddeler i Forbindelse hermed Resultatet af Ventrikelundersøgelse hos 37 Diabetikere, af disse havde 9 Achlorhydri.

Egne Undersøgelser

100 Diabetikere af begge Køn og i alle Aldre er undersøgt med Ewalds Prøvemaaltid i Aarene 1939—1942.

Fremgangsmaaden har været den, at Prøvemaaltidet er blevet op-hentet efter 1 Times Forløb. Maaltidet er paa sædvanlig Maade titreret med Kongopapir og Phenolphthalein som Indikator. I Tilfælde af Anaciditet er Prøvemaaltidet gentaget, og kun Patienter, der ogsaa ved 2. Prøvemaaltid frembød Anaciditet, d. v. s. Kongo 0, er rubriceret som havende Anaciditet. Der er taget Prøvemaaltid hos de fleste indlagte Diabetikere, uanset om der var dyspeptiske Symptomer eller ej, idet dog saadanne er udskilte, som havde svære komplicerende Sygdomme, som maatte anses at være Hovedsygdom, f. Eks. svær Mb. cordis, Hæmorrhagia cerebri etc. Hos de undersøgte Patienter har Diabetes mellitus været Hoveddiagnosen. Der er undersøgt 49 Kvinder og 51 Mænd.

20 af de 100 Diabetikere havde Anaciditet ved 2 Prøvemaaltider, heraf 13 Kvinder og 7 Mænd; 7 havde Heterochyli, d. v. s. Anaciditet ved eet Prøvemaaltid, men Syre ved et følgende. Dette er utvivlsomt en højere Achylifrekvens, end man vilde vente i et tilfældigt Materiale af Patienter. *Bennett og Ryle*²⁹ fandt Anaciditet hos 4 af 100 Personer uden dyspeptiske Besværligheder (fraktioneret Ophentning). *Hurst*¹⁴⁹ finder ved almindeligt Prøvemaaltid Achlorhydri i 10,5 %, og *Eggleston*⁸⁵ finder Achyli i 10 % (cit. *Bowen og Aaron*).

*Vanzant, Alvarez, Eusterman, Dunn og Berkson*³¹¹ finder paa 3746 Tilfælde en Anaciditetsfrekvens paa 10,8 % hos Mænd og 13,8 % hos Kvinder, dog saaledes at der betydelig hyppigere findes Anaciditet i ældre Aldersklasser end i yngre. Hos Mænd mellem 20 og 24 Aar fandtes ikke Anaciditet, mens der hos Kvinder i samme Aldersklasse fandtes 3,2 % anacide. Ved 60 Aars Alderen fandtes der derimod Achlorhydri hos 23 % af Mændene og 28 % af Kvinderne.

En Fejlkilde, der i det hele maa tages skyldigt Hensyn til, er, at med tiltagende Alder og Achylifrekvensen. Diabetikere er jo ofte

ældre Mennesker. Det er dog ikke sandsynligt, at det er denne Aldersfaktor, der er udslagsgivende for det fundne Resultat hos Diabetikere. Materialet bestaar af 44 Diabetikere under 40 Aar og 56 Diabetikere over 40 Aar. Af de første havde 7 (16 %) Achyli, af de sidste 13 (23 %) Achyli. I begge Aldersgrupper er Achylifrekvensen altsaa forhøjet.

Den nærmere Inddeling i Aldersgrupper er følgende:

I 2. Decennium er undersøgt	11	Diabetikere, heraf havde	0	Anaciditet
» 3. » » » »	18	» » » »	4	»
» 4. » » » »	15	» » » »	3	»
» 5. » » » »	12	» » » »	0	»
» 6. » » » »	18	» » » »	5	»
» 7. » » » »	18	» » » »	3	»
» 8. » » » »	8	» » » »	5	»
				100
				20

Det ses heraf, at de undersøgte Personer er fordelt over alle Aldersklasser. Ogsaa Anaciditetsfrekvensen er nogenlunde jævnt fordelt, dog er der ikke fundet Anaciditet i 2. Decennium samt i 5. Decennium. I hvert Fald det sidste skyldes sandsynligvis Tilfældigheder paa Grund af de forholdsvis smaa Tal i hver Gruppe, der er ingen Grund til at antage, at Achyli er mindre hyppig hos de 40—50 aarige end i de andre Aldersklasser.

Der fremgaar ikke nogen Sammenhæng mellem Diabetes Varighed og Achyliforekomsten i Modsætning til, hvad *Kloster*¹⁸² har fundet. Blandt de undersøgte havde 41 haft Diabetes i over 5 Aar, heraf havde 7 (17 %) Achyli, mens af de øvrige Patienter med kortere Diabetesvarighed 22 % havde Achyli.

Hos 5 af de 20 Patienter med Anaciditet havde Insulinbehandling været institueret i længere Tid før Undersøgelsen, mens der hos de øvrige 15 Achylipatienter ikke var givet Insulin inden Tidspunktet for Undersøgelsen. Da hele Materialet bestaar af 51 insulinbehandlede og 49 ikke insulinbehandlede, vil det sige, at 10 % af de insulinbehandlede og 31 % af de ikke insulinbehandlede har Achyli. Det første Tal er, hvad man kunde vente i et Normalmateriale, det sidste betydeligt herover. Ganske vist er de ældre Aldersklasser lidt mere repræsenteret blandt de ikke insulinbehandlede, idet ca. 60 % af disse er over 40 Aar, men dette kan ikke alene forklare, at Achylifrekvensen er 3 Gange saa stor som i den første Gruppe. Det fundne Resultat tyder saaledes paa, at Insulin tenderer mod at bevare Forholdene ved det normale i den diabetiske Organisme, ogsaa hvad Ventrikelfunktionen angaar.

Man maa vente, at de sværeste Diabetestilfælde findes blandt de

insulinbehandlede. Diabetessygdommens Gravitet synes saaledes at være af underordnet Betydning med Hensyn til at bevirke Anaciditet.

Kun hos faa Patienter har der været Acidose ved Undersøgelsen; Acidosen havde ingen paaviselig Indflydelse paa Resultaterne.

8 af de 100 Diabetikere havde eller havde haft Ulcus ventriculi eller duodeni, medens 3 havde andre dyspeptiske Symptomer, tildels røntgenologiske Forandringer. 5 havde haft cholelithiasisagtige Symptomer.

Som Helhed har man ikke Indtryk af, at Nutidens Diabetikere lider særlig meget af dyspeptiske Symptomer i Modsætning til hvad der synes at have været Tilfældet i tidligere Tid (*Faber*⁸⁸). Grunden hertil kan søges heri, at Diabetikeres Kost i Øjeblikket ligger nær op ad den normale, modsat tidligere Tidens grove Kost ved Sukkersyge. Muligvis har ogsaa Insulinbehandlingen Andel heri. Den tidligere ofte beskrevne Diarrhoetendens hos Diabetikere har jeg ikke iagttaget.

At saa forholdsvis mange har eller har haft Ulcus er bemærkelsesværdigt og taler imod den undertiden fremsatte Antagelse, at Ulcus skulde være særlig sjældent hos Diabetikere.

Konklusionen af Undersøgelsen maa blive, at der hos Diabetikere bestaar en utvivlsom Tendens til Fremkomsten af Anaciditet, men at dette langt fra er en *conditio sine qua non*, som Tilfældet f. Eks. er ved pernicios Anæmi; der kan ved Diabetes iagttages fuldstændig normale Syretal i Ventriklen. Anaciditetsfrekvensen synes mindst hos insulinbehandlede Diabetikere.

Som forklarende Aarsag er bl. a. nævnt Kostens Art hos Diabetikere, samt en hyppigere Forekomst af Galdesten hos disse, en Sygdom, der paa sin Side ofte er forbundet med Achyli. Den første Forklaring synes ikke fyldestgørende, idet Diabetikeres Kost i vore Dage ikke adskiller sig væsentlig fra andres i Henseender, der kunde disponere til en Gastritis; som en spinkel Mulighed kan nævnes Bulimien ved en ubehandlet Diabetes. For det her fremlagte Materiale synes heller ikke den anden Forklaring overbevisende. Galdevejslidelser er forekommet mindre hyppigt end Ulcus ventriculi. *Katsch*¹⁷² hævder ganske vist, at Galdevejslidelser forekommer langt oftere end almindeligt antaget i Diabetikeres Anamnese, naar der særlig indgaaende udspørges herom.

Endelig kan man tænke sig, at den kroniske Hyperglykæmi udøver en vis Hæmning af Ventrikelsekretionen. Det vil imidlertid erindres, at en parenteralt frembragt Hyperglykæmi ikke har nogen aciditetshæmmende Virkning, saaledes at ogsaa denne Mulighed er usandsynlig. Maaske kan den kroniske Hyperglykæmi paa en eller anden Maade ændre Ventriklens Reaktionsmaade.

Ventriklens Forhold ved Spontanhypoglykæmi.

Ventriklens Forhold ved andre pathologiske Tilstande af Blodsukkeret, specielt Spontanhypoglykæmi, er meget lidt undersøgt. Efter de Beskrivelser, der foreligger, f. Eks. *Hagedorn*,¹²⁴ *Agner, Boas, Lundbæk, Magnussen og Windfeld*² synes Symptomerne fra Ventriklens Side at træde i Baggrunden i det spontanhypoglykæmiske Symptomkomplex.

*Fanta*⁹³ beskriver et Tilfælde af accessorisk Pankreas, med spontan Hypoglykæmi, Sult og »Superaciditet«, dog kun med en fri HCl.værdi paa 70.

*Åhlen*³ beskriver et Tilfælde af spontan Hypoglykæmi hos en 43-aarig Kvinde, der tillige led af Ulcus ventriculi og ca. 1 Aar før Under søgelsen havde haft Hæmatemese.

*Stenström*²⁰ beskriver i 1934 et andet Tilfælde af spontan Hypo glykæmi hos en 43-aarig Mand. 8 Aar senere døde denne Patient efter i de sidste 4 Aar af sit Liv at have lidt af ulcusagtige Tilfælde og gen tagne Hæmatemeser. Sektionen viste et benignt Insulaadenom i Pan kreas samt et hæmorrhagisk Slimhindeparti i Ventriklen 4—5 cm. under Cardia (*Tejning*³²⁷). Heller ikke hos denne Patient synes Sult følelsen at have været fremtrædende.

De hypoglykæmiske Symptomer, som fører saadanne Patienter til Læge synes oftest at være de psykiske og neurologiske, som Svimmel hed, Omtaagethed og Bevidstløshed. I de Tilfælde, hvor Sultfølelsen er fremherskende, vil denne kunne bevirke, at Individet tager Føde til sig og dermed forhindrer videre Udvikling af Hypoglykæmien. Naar dette imidlertid ikke altid er Tilfældet, kan det skyldes, at Sulttilstan den vistnok ikke altid er lige let at erkende som saadan for Individet selv; den kan bestaa af en Række Ulystfornemmelser, uden at være forbundet med Appetit (jvfr. S. 139). Et andet vigtigt Moment maa søges i den S. 138 omtalte experimentelle Erfaring med Insulinhypo glykæmien, at Sult er et relativt sent optrædende hypoglykæmisk Symptom, mens de bevidsthedspaavirkende Symptomer optræder tid ligt. Indtræder der derfor under en Hypoglykæmi Omtaagethed eller en psykoselignende Tilstand, kan dette medføre, at Patienten ikke mærker Sulten og derfor ikke kan afhjælpe Tilstanden ved at spise.

THERAPEUTISK ANVENDELSE AF INSULINS VENTRIKELVIRKNING

De for Insulinhypoglykæmien ejendommelige Virkninger, Hypersekretion, Hyperaciditet, og, efter Litteraturen, Hypermotilitet, skulde synes lidet egnede til Behandling af Ulcus ventriculi og beslægtede Lidelser. Ikke desto mindre foreligger der i Litteraturen forskellige Angivelser af et godt therapeutisk Resultat ved disse Lidelser efter Insulinbehandling. En medvirkende Aarsag til, at dette Middel er blevet forsøgt, har det været, at de første Undersøgelser over Insulins Ventrikelvirkning, der fremkom, syntes at tyde paa, at Insulinet hængede Ventrikelsekretionen (*Collazo og Dobreff*⁶²).

*Simnitzky*³¹³ angav 1926 at se gunstige Resultater ved Behandling af Ulcus med Insulin 10 Enh. 1 à 2 Gange daglig. Den teoretiske Begrundelse herfor søger han dels i, at Insulin modvirker en formentlig Vævsacidose, dels i, at Ventriklens Sekretionstype omdannes fra normal til »inert« i Lighed med Pilocarpinvirkningen.

*Feissly*⁹⁶ meddeler en Sygehistorie, hvor Insulinbehandling, 15 stigende til 50 Enh. daglig, bevirkede rontgenologisk verificeret Heling af 2 Ulcera paa lille Kurvatur. Dosis gaves umiddelbart før Maaltiderne, der var særlig kulhydratrige.

Roller^{288, 289} fandt ligeledes god Virkning ved Insulinbehandling af Ulcus ventriculi og duodeni og Gastritis. Der gaves 1 à 3 Injectioner daglig. Mængden rettede sig efter Individets Tolerans; der maatte gerne udvikle sig et lille »Insulinchok«. Desuden gaves Dial. Herunder saas omgaaende Smertefrihed, Vægtstigning, Appetitforøgelse og bedret Almenbefindende. Der fandtes ingen Ændring af Aciditetsforholdene før og efter Kuren. Nogen egentlig Forklaring søger *Roller* ikke at give paa Insulins gunstige Virkning paa disse Lidelser.

Endelig har *Gültow*¹²³ behandlet 20 Tilfælde af kroniske Ulcus ventriculi et duodeni med veritable Insulinchok. Han gav 20–40 Enh. Insulin og lod Patienterne forblive i Chok 20 Min. stigende til 2 Ti-

mer. (Kriterier paa Chokets Dybde meddeles ikke.) Der kom under denne Behandling god Bedring, Forsvinden af Smerter og Halsbrænde, samt rigelig Vægtstigning. Mavesekretets Aciditet var forøget under selve Choktilstanden, men der var ingen væsentlig Forskel paa Aciditeten før og efter Kuren. Røntgenologisk fandtes Bedring i nogle, men ikke i alle Tilfælde. Der gaves ialt 10 Chok med 1—3 Dages Mellemrum.

Gülzow er selv overrasket over denne gunstige Insulinvirkning, i Betragtning af, at Insulins Egenskaber som ogende baade Aciditet og Motilitet er ham bekendt. Han antager som den sandsynligste Forklaring, at der under Behandlingen fremkaldes Hyperæmi af Slimhinden.

Insulin har gennem længere Tid været i Brug som Middel til at bevirke en Fedning (se f. Eks. *Siggaard Andersen*¹⁰). Man maa sikkert herved antage en dobbelt Virkning, dels en Virkning paa Stofskiftet i Retning af Fedtdeponering, dels en Fremkaldelse af forøget Appetit og ligefrem Sult med deraf følgende forøget Næringsoptagelse. Sultens Forekomst ved de i dette Arbejde fremlagte Insulineksperimenter er tidligere behandlet. Det maa imidlertid erindres, at de fleste af mine Eksperimenter er udført med intravenøs Insulinindgift, og at Insulin ved subcutan Indgift ikke saa omgaaende og sikkert formaar at fremkalde Sult, saaledes at man ved smaa Doser 12—20 int. Enh. subcutant ikke kan paaregne, at der optræder Sult paa samme Maade og saa hurtigt som ved intravenøse Insulinindsprøjtninger. Dog kan der ogsaa ved moderate, subcutane Insulindoser indtræde smaa Insulintilfælde med Sult, gerne flere Timer efter Injectionen. Man maa til Forstaaelse heraf regne med, at ikke Blodsukkerfaldets Dybde, men dets Varighed, er mest afgørende for de hypoglykæmiske Symptomer. Desuden vides det, at Insulinvirkningen kan strække sig over flere Timer. Gives der, som det vel oftest sker, Mad inden for den første Time efter den subcutane Insulininjection, kan Blodsukkerfaldet udskydes, men meget vel indfinde sig alligevel, muligvis endog accentueret af en forbigaaende Blodsukkerstigning, som stimulerer Organismens egen Insulinproduktion. (Sammenlign Forholdene ved samtidig Indgift af Insulin og Glucose i Substans.)

En særlig Gruppe Patienter bør fremdrages som egnede til Insulinbehandling. Det drejer sig om nervøse, ængstelige, deprimerede Patienter, som spiser daarligt og taber i Vægt. Ofte findes der Achyli. Hos disse Mennesker kan Insulin virke baade sedativt, stimulerende paa Ventrikelfunktionen og Appetiten samt fedende.

Iøvrigt kan Insulin udmærket gives ved Magerhed og daarlig Appetit, selv om der ikke er Achyli. Det maa anføres, at der ved mine

Forsøg kun sjældent har været klaget over Smerter under Insulinhypoglykæmien, selv hos Ulcuspatienter. I Betragtning heraf og af de gunstige Resultater, der er citeret ovenfor om Insulinbehandling af Ulcus, kan man vel drage den Slutning, at Ulcus juxtapyloricum i hvert Fald ikke danner nogen Kontraindikation mod en Insulinbehandling, som eventuelt maatte findes indiceret af anden Aarsag.

Therapeutisk Brug af Sukker ved Mavesygdomme.

Omkring Aarhundredskiftet anbefales Sukker som aciditetsnedsættende Middel af *Morgan*²³⁹ og *Clemm*,⁶⁰ medens *Schüle*³⁰³ modsat fraraader Sukker som et fordøjelseshæmmende Middel. I 1927 benytter *Depisch*⁷¹ sig af den postalimentære, sekundære Hypoglykæmi efter Indgift af Glucose til at fremkalde Sult og hermed understøtte en Fedekur; der sørgedes for et 4 Timers Interval mellem Glucoseindgiften og næste Maaltid.

*Scholz*³⁰⁰ angiver, at Sukker tit prompte lindrer Ulcuspatienters Smerter, men derimod kan forværre Tilfældene hos Gastritispatienter.

*Dienst*⁷⁶ anbefaler Sukker som Middel ved Hyperaciditet samt til at ægge Appetiten under Fedekure, ud fra i det væsentlige samme Argumenter som *Depisch*.

Henning og Norpoth^{132, 131} behandler Ulcuspatienter med Indgift af 60 % Glucoseopløsning hver Time i flere Døgn og angiver hermed at have opnaaet Smertefrihed og betydelig Nedsættelse af Aciditeten, ja, hæxder endog paa denne Maade temporært at kunne omdanne Superaciditet til Anaciditet.

Resultaterne fra nærværende Arbejde viser, at man ved Indgift af koncentrerede Glucoseopløsninger kan opnaa en Nedsættelse af den faktisk maalte Aciditet i Ventriklen, og efter Litteraturen at domme, tillige af Ventriklens Motorik. Hvordan disse Virkninger eventuelt kan tages i klinisk Brug, vil afhænge af hvilken Rolle, man maa tilskrive disse Faktorer ved forskellige Sygdomme. Disse Spørgsmaal er som bekendt langt fra afklaret. F. Eks. vides det ikke sikkert, hvilken Betydning for Ulcusmerternes Opstaaen man maa tildele Ventriklens Sekretion, dens Motorik eller dens Slimhindekars Tilstand. (Se *Brun*.^{47, 48})

Undersøgelserne har imidlertid vist, at vi i de Forandringer, der fremkommer efter Insulin- eller Glucoseindgift har et Instrument, der har en betydelig Virkning paa Ventriklens Sekretion (og sandsynligvis ogsaa paa dens Bevægelser), er let regulerbart, uden større Bivirkninger og let at administrere. Fremtiden maa vise om, og i hvilket Omfang, dette Instrument lader sig therapeutisk udnytte.

RÉSUMÉ

Kapitel 1.

Heri gives en kort Omtale af Ventrikelsekretionens fysiologiske Forhold. Sekretion af forskellig Oprindelse nævnes og beskrives, nemlig Sekretion efter Føde, Fasteseekretion, Sekretion efter Stimulation med Histamin, med cholinerge Stoffer og efter elektrisk Stimulation. Endvidere omtales Sekretionshæmningen efter Atropin, samt gives en Oversigt over n. vagus' Indflydelse paa Sekretionen.

Kapitel 2.

I dette Kapitel gives en Oversigt over Mavesaftens Sammensætning og de forskellige Teorier for Aciditetsregulationen nævnes.

Kapitel 3.

Forskellige Metoder til Undersøgelse af Ventrikelsekretionen hos Mennesker omtales og de i nærværende Arbejde anvendte Fremgangsmaader beskrives. Disse har været 1) Ewalds Prøvemaaltid. 2) Ophentning af fastende Sekret. 3) Vandprøvemaaltid. Aciditeten er bestemt ved Titration med $n/10$ Natriumhydroxyd. Som Indikatorer er anvendt Kongopapir og Phenolphthalein ved Ewalds Prøvemaaltid og Dimethylamidoazobenzol og Phenolphthalein ved Fasteseekret og Vandprøvemaaltid. Kloridindholdet er bestemt efter Vollhards Metode. Pepsinindholdet er undersøgt a. m. Mett.

Kapitel 4.

Heri omtales Sammensætningen af det undersøgte Materiale samt diskuteres Spørgsmaalet om Normalværdier for Ventrikelsekretionen. Der er undersøgt 87 Personer, dels ventrikelsunde, dels med forskellige Ventrikellidelser, med ialt 245 fraktionerede Ophentninger af Sekret eller Vandprøvemaaltid. Desuden er 216 Personer med forskellige Syg-

domme undersøgt med dobbelt Ewalds Prøvemaaltid til Belysning af Sukkerarters Indvirkning paa Ventrikelsekretionen. Endelig er 100 Diabetikere undersøgt med Ewalds Prøvemaaltid.

Normalværdier for Ewalds Prøvemaaltid citeres fra Litteraturen. Egne Resultater paa Grundlag af Gennemsnit af 216 Ewalds Prøve- maaltider er: Mængde 97 ccm, Kongo 40, Phenolphth. 70. Disse Værdier fandtes i uventet Grad konstante i forskellige, delvis tilfældigt ud- valgte Materialer.

Der gives tillige en Opgørelse over 231 Prøver af fastende Morgen- sekret hos de 87 Personer. Dettes Mængde varierer til en vis Grad med Aciditeten, saaledes at Mængden er mindst ved Anaciditet. Aciditeten varierer meget, ligger som Regel mellem 10 og 70 og er aldrig fundet over 94. Kloridværdien ligger hyppigst mellem 90 og 120 og er aldrig fundet over 139. Fastende Sekret hos Patienter med juxta-pylorisk Ul- cus viste ingen tydelig Afvigelse herfra.

Fastende Sekret, vundet ved fraktioneret Ophentning, viser ganske lignende Forhold.

400—500 ccm destilleret Vand, indgivet som Prøvemaaltid, bevir- ker en moderat Aciditetsforøgelse, lidt mindre end efter Ewalds Prøve- maaltid, men næppe mindre end efter Alkoholprøvemaaltid. Højeste Aciditet naas som Regel ca. 1 Time efter Indgift af et Vandprøve- maaltid.

Kapitel 5.

Efter Litteraturen anføres tidligere Undersøgelser over Insulins Indvirkning paa Ventriklens Sekretion og Motorik.

Kapitel 6.

I dette Kapitel beskrives først Metodiken til Undersøgelse af Ven- trikelsekretionen efter intravenøs Insulininjektion. Eksempler paa saa- danne Forsøg gives.

Efter Insulinhypoglykæmi ses en kraftig Forøgelse af Ventrikel- sekretets Aciditet og Mængde. Forsøgsresultaterne var følgende:

Af 54 Personer reagerede 44 med Aciditetsstigning efter intravenøs Injektion af 20 Enh. Insulin. I 8 Tilfælde fandtes en Anaciditet, der var refraktær baade mod Insulin og Histamin. Kun 2 Tilfælde, hvor der var Syre i Ventrikelsekretet, frembød ingen Aciditetsstigning efter Insulin. Gennemsnitlig indtraf Blodsukkerminimum efter intravenøs Injektion af 20 int. Enh. Insulin 30—40 Min. efter Injektionen. Den subjektive Følelse af Paavirkethed indtraf ligeledes gennemsnitlig efter

30 $\pm$ 1,0 Min. Forløb. Aciditetsstigningen begyndte efter gennemsnitlig 44 $\pm$ 1,5 Min. Forløb, og Maximum af Aciditet fandtes 71 $\pm$ 2,8 Min. efter Injektionen.

Den maximale Aciditet var hos Personer uden røntgenologiske Forandringer i Ventrikel eller duodenum 112 $\pm$ 4,6, hos Ulcuspatienter 101 $\pm$ 6,1 og hos Personer med anacidt Fastesekret 50 $\pm$ 7,1. De tilsvarende Kloridværdier var: 140, 134 og 113 m.eq/l.

Den maksimalt maalte Værdi for Aciditet og Klorid i noget Forsøg var henholdsvis 142 og 164 m.eq/l.

Den maximale Pepsinværdi fandtes gennemsnitlig 46 $\pm$ 2,4 Min. efter Injektionen, d. v. s. samtidig med den begyndende Aciditetsstigning. Pepsinværdierne er som Regel faldende efter at Aciditeten er begyndt at stige, men dette skyldes sandsynligvis, at Syresekretionen fortynder Pepsinsekretionen. I enkelte Tilfælde af Sub- og Anaciditet kan vises, at Insulin ogsaa direkte stimulerer Pepsinsekretionen.

Sekretionshastigheden af Mavesaften forøges i 2' Halvtime efter Insulininjektionen fra gennemsnitlig 1 til 2 ccm pr. Min. Hos Ulcuspatienter stiger Sekretionshastigheden fra ca. 2 til ca. 3 ccm pr. Min.

Kapitel 7.

Efter intravenøs Insulininjektion forløber Blodsukkerkurven difasisk. I Løbet af de første 30 Min. ses et lineært Fald af Blodsukkeret, der derefter atter er stigende, først hurtigere, senere langsommere. Mens første Afsnit af Kurven, Omsætningslinien, ikke varierer meget med Dosis' Størrelse, forløber Stigningen, Opbygningslinien, langsommere jo større Dosis er. Subcutan Injektion af Insulin i moderate Doser frembringer ingen tydelig difasisk Kurve.

De hypoglykæmiske Symptomers Opstaaelsesmaade diskuteres. Disse, navnlig den subjektive Følelse af at være paavirket, synes at staa i meget nøje Relation til Tidspunktet for Blodsukkerets Minimum.

Kapitel 8.

I dette Kapitel drøftes Detaljer ved Insulinvirkningen paa Ventrikelsekretionen.

En initial Hæmning, som tidligere har været beskrevet i Litteraturen, er ikke noget konstant Fænomen.

Sekretionsforøgelsen varer til ca. 90 Min. efter Insulininjektionen, mens Aciditetsforøgelsen varer lidt længere. Insulinvirkningen lader sig let reproducere og er næsten ens fra Gang til Gang hos samme Individ.

Insulindoser, varierende mellem 4 og 40 int. Enheder intravenøst formaar at udløse en typisk Stimulation af Ventrikelsekretionen, med kun ubetydelig Afhængighed af Dosis' Størrelse, forudsat at Blodsukkeret bringes ned under ca. 65 mg%. Subcutan og intramuskulær Insulinindgift virker kun, forsaavidt der herved fremkaldes en Hypoglykæmi af lignende Dybde som ved intravenøs Injektion.

Intravenøse Glucoseinjektioner formaar kun at hæmme eller forsinke Aciditetsforøgelsen, dersom de hæmmer eller forsinke Opstaaelsen af hypoglykæmiske Værdier under ca. 65 mg%. Virkningen paa Blodsukkeret af en intravenøs Injektion paa 20 Enheder Insulin er saa kraftig, at en enkelt intravenøs Injektion af 50 % Glucose ikke formaar fuldstændig at ophæve, men blot at forsinke Opstaaelsen af Hypoglykæmi. En prolongeret intravenøs Glucoseinfusion kan fuldstændig hindre Hypoglykæmien efter Insulin og ligeledes hindre Aciditetsstigning. Gives Insulin samtidig med et glucoseholdigt Vandprovemaaltid, saaledes at der ikke udvikler sig Hypoglykæmi, udebliver Aciditetsstigningen.

Gives Atropin subcutant samtidig med en intravenøs Insulininjektion, nedsættes den samlede Sekretmængde noget, mens Aciditetsstigningen er uforandret.

Hos Diabetikere udløses den stimulerende Virkning paa Ventrikelsekretionen først, naar der naas virkelig hypoglykæmiske Værdier. Virkningen synes svagere end hos normale.

Kapitel 9.

Heri drages en Sammenligning mellem Insulin paa den ene Side og Pilocarpin og Histamin paa den anden med Hensyn til disse Stoffers Virkning paa Ventrikelsekretionen. Pilocarpin fremkaldte ingen sikker Aciditetsforøgelse, men maaske noget forøget Sekretmængde og Pepsinudskillelse. Den stærke Spytsekretion efter Pilocarpin udgør en betydelig Fejlkilde. Insulin og Histamin fremkalder begge en Forøgelse af Aciditet og Sekretmængde. Forøgelsen er næsten ens for begge Stoffers Vedkommende. Aciditetsstigningen begynder ca. $\frac{3}{4}$ Time efter en intravenøs Insulininjektion og naar sit Maximum ca. $\frac{5}{4}$ Time efter denne, mens Stigningen efter en subcutan Histamininjektion begynder umiddelbart efter Injektionen og naar sit Maximum ca. $\frac{3}{4}$ Time efter denne.

Det er usikkert, om Histamin stimulerer Pepsinsekretionen, hvorimod der ses et Maximum af Pepsinvirksomhed ca. $\frac{3}{4}$ Time efter en intravenøs Insulininjektion.

Kapitel 10.

Efter Litteraturen citeres de Resultater, der foreligger over den Virkning, som fremkaldes paa Ventrikelsekretionen af Hypoglykæmi, som ikke er fremkaldt af Insulin. Derefter diskuteres Aarsagen til Insulins Ventrikelvirkning og det fremhæves som mest sandsynligt, at den skyldes Hypoglykæmien. Det er næppe Adrenalinsekretionen under Hypoglykæmien, som er Aarsag til Ventrikelvirkningen; snarest er der Tale om en direkte Virkning af Hypoglykæmien paa Centralnervesystemet.

Kapitel 11.

I dette Kapitel behandles Forholdet mellem Sultfølelsen og Hypoglykæmien. Sulten indfinder sig et varierende Tidsrum efter, at Blod-sukkerets Minimum efter en intravenøs Insulininjektion er passeret, og vedvarer ofte efter at samtlige subjektive hypoglykæmiske Symptomer er svundet. Sondenedførelsen i Ventriklen eller Histamininjektion fremkalder ikke Sult, mens Sultfølelsen kan forekomme ogsaa i Tilfælde af fuldstændig Anaciditet. De forskellige Teorier for Sultens Opstaaen anføres.

Kapitel 12.

Heri gennemgaas Forholdet mellem Aciditet, Klorid, Pepsinmængde og Sekretionshastighed. Det viser sig, at der er direkte Proportionalitet mellem Aciditet og Klorid, baade i Sekret vundet efter Insulin og i almindeligt Fastesekret. Det vises, at dette stemmer med, hvad man vilde vente ud fra Pavlovs Sekretionshypotese, og man kan da benytte de fundne Værdier til Beregning af den teoretiske Saltsyrekonzentration i det primære, sure Parietalcellesekret. Denne Konzentration findes til ca. 180 Millimol HCl/l, mens Neutralkloriderne i Ventrikelsekretet gennemsnitlig maa have en Konzentration paa ca. 80 Milliækvivalenter Cl/l.

Det vises ligeledes, at man efter Pavlovs Sekretionshypotese maa vente et bestemt Forhold mellem Sekretionshastighed og Aciditet, saaledes at Kurven for den indbyrdes Afhængighed mellem disse to Faktorer maa fremstille en Hyperbel. Der kræves kun en forholdsvis ringe Forøgelse af Saltsyremængden for at hæve Aciditeten fra 0 til Værdier op imod 90, men for at hæve Aciditeten fra 90 op imod 140 er det nødvendigt, at Saltsyremængden i betydelig Grad overstiger det neutrale Sekrets Mængde.

Pepsinmængden er tilsyneladende kun proportional med Aciditeten

ved lave Syreværdier. Det paapeges, at man for at faa det rette Billede af Pepsinmængden bør korrigere for Syremængden, idet stærkt sure Sekreter paa Grund af den store Syremængde vil have relativ for lav Pepsinkoncentration. Den opstillede Formel for Afhængigheden mellem Sekretionshastighed og Aciditet tillader at udføre en saadan Korrektion for Pepsinkoncentrationen.

Endvidere diskuteres de neutrale Kloriders Opstaaen og Betydning.

Kapitel 13.

Der gives en Oversigt over Litteraturens Meddelelser om Sukkerarternes, specielt Glucosens, Indflydelse paa Ventrikelsekretionen. Egne Forsøg over dette Emne beskrives. Undersøgelser med Ewalds Prøvemaaltid, dels uden, dels med Tilsætning af 50 gr. Glucose, viser efter Glucosetilsætningen for det første en Forøgelse af Prøvemaaltidets Mængde til gennemsnitlig det dobbelte, for det andet en Nedsættelse af Aciditetsværdierne med ca. 30–40 %. Efter Tilsætning af 50 gr. Rørsukker til Ewalds Prøvemaaltid gaar Afvigelserne i samme Retning, men er betydelig mindre. Tilsætning af 15 gr. Glucose gav ingen sikker Afvigelse.

Dersom der til Ewalds Prøvemaaltid sættes 9 gr. Natriumklorid, viser der sig paa lignende Maade en Forøgelse af Prøvemaaltidets Volumen og en Formindskelse af dets Aciditet. Det antages derfor, at den fundne Virkning skyldes osmotiske Fænomener og ikke en speciel Virkning af Glucose.

Vandprøvemaaltider med Glucose i hypertonisk Opløsning udøver en lignende hæmmende Virkning paa Aciditeten i de første 1½ Time efter Indgiften. Derefter ses højere Aciditetsværdier, der kan overgaa de Værdier, der ses ved Vandprøvemaaltid uden Glucose.

Intravenøs Infusion af isotoniske Glucoseopløsninger medfører ikke Aciditetshæmning. Et Forsøg med hypertonisk Glucoseopløsning viste derimod Hæmning.

Hypertoniske Opløsninger af Galaktose, Maltose og Rørsukker, indgivet pr. os, udøver en lignende hæmmende Virkning som Glucoseopløsninger.

Hvis der samtidig med en intravenøs Insulininjektion gives en hypertonisk Glucoseopløsning peroralt, saaledes at der hverken fremkommer Hypo- eller Hyperglykæmi, virker Glucoseopløsningen paa sædvanlig Maade hæmmende paa Aciditeten.

Gives der samtidig Histamin subcutant og en hypertonisk Glucose-

opløsning peroralt, ses Nedsættelse af Aciditeten, i Stedet for den sædvanlige Stigning efter Histamin.

Kapitel 14.

Aarsagen til den aciditetshæmmende Virkning af Glucose drøftes. Af de i foregaaende Kapitel anførte Forsøg udledes, at det næppe er Hyperglykæmien som saadan, der er virksom, men at Aarsagen maa søges i hypertoniske Opløsningers osmotiske Egenskaber. Den eventuelle Mekanisme herved diskuteres. Det vises, at Virkningen kan udløses fra duodenum og det anses for sandsynligt, at den skyldes en Resorption. Maaske er Aciditetsnedsættelsen tildels bevirket af en motorisk Hæmning af Ventriklens.

Kapitel 15.

Heri behandles Spørgsmaalet om Blodsukker og Ventrikelsekretion ved patologiske Tilstande.

Det er flere Steder i Litteraturen angivet, at det fastende Blodsukker er højere hos Patienter med Anaciditet end hos Patienter med Hyperaciditet. Det har kunnet bekræftes, at Fastebloodsukkeret er højere hos Patienter med Anaciditet end hos Personer med surt Fastesekret. Da saadanne Materialer imidlertid ikke er, og næppe kan gøres ensartede, maa det anses for ganske ubevist, at denne Forskel staar i Forbindelse med Ventriklens Forhold.

Ventrikelsekretionens Forhold ved Diabetes mellitus gennemgaas efter Litteraturen. I eget Materiale fandtes Anaciditet hos 20 % af Patienter med Diabetes mellitus, en noget hyppigere Forekomst end der kan ventes i et Normalmateriale. Hos insulinbehandlede Patienter er Hyppigheden dog som hos normale, mens den er tre Gange saa høj hos ikke insulinbehandlede. Aarsagerne hertil diskuteres.

Kapitel 16.

Therapeutisk Anvendelse af de fundne Virkninger af Insulin og Glucose paa Ventrikelsekretionen drøftes.

SUMMARY

Blood Sugar and Gastric Secretion

The present work has for its object to investigate and describe the effects of insulin and glucose on gastric secretion in man, to elucidate the causes of these effects, and, especially, to establish whether fluctuations in blood sugar are able to influence gastric secretion.

Chapter 1.

The physiological aspects of gastric secretion are reviewed. Gastric juice of various origin is described, namely after food, fasting secretion, secretion due to histamine or to drugs of the parasympathetic group, like pilocarpin, and after electric stimulation. The inhibition of secretion due to atropine is mentioned, and the influence of the vagus nerve on the secretion is reviewed.

Chapter 2.

An account is rendered of the composition and the acidity regulation of the gastric juice.

Chapter 3.

Various methods of determining gastric secretion in man are discussed, and the procedure adopted in this study is described. The methods employed are as follows:

1. Ewald test meal.
2. Fractional withdrawal of fasting secretion.
3. Fractional withdrawal of water "test meal".

The acidity is determined by titration with $\frac{n}{10}$ NaOH, using Congo-Red, Dimethylamidoazobenzol (Töpfer's reagent), and Phenolphthalein as indicators. The chlorides are determined according to the method of Vollhard and the pepsin ad modum Mett.

Chapter 4.

An account of the material examined is given. Standard values for human gastric juice are reviewed. A total number of 87 persons were examined with 245 fractional withdrawals of gastric juice or water test meal. The examination was made partly on persons with apparently normal stomachs, partly on persons with various gastric diseases. Further, 216 persons with various diseases were examined with double Ewald test meals in order to investigate the influence of glucose on gastric secretion. Finally, 100 diabetics were examined with Ewald test meal.

Standard values for Ewald test meal are quoted from literature. Own results, based on 216 meals, are: volume 97 c. c., free acidity (Congo) 40, total acidity (Phenolphthalein) 70. These values proved — to an astonishing degree — constant in different material taken at random.

Further a statement is given of 231 samples of fasting morning secretion from 87 persons. The quantity of the fasting juice varies to a certain degree with the acidity, the quantity being lowest in an-acidity. The acidity varies a good deal, as a rule ranging from 10 to 70, never above 94. The chloride value is most frequently lying between 90 and 120, never above 139.

Fasting secretion in cases of gastric ulcer showed no distinct deviation herefrom.

Samples of fasting gastric juice, obtained by fractional withdrawal, show similar values.

400—500 c. c. of distilled water, given as a test meal, cause a moderate rise in acidity, a little below that noted after Ewald test meals, but hardly lesser than after an alcohol test meal. The maximum acidity is as a rule observed app. one hour after the taking of a water test meal.

Chapter 5.

An account is given of earlier investigations into the influence of insulin on the secretory and motor functions of the stomach.

Chapter 6.

The technique of examination of the gastric secretion, following intravenous injection of insulin, is described.

After hypoglycemia due to insulin a marked rise of the acidity and the rate of secretion of the gastric juice is observed. The results were as follows:

Out of 54 persons, 44 responded with a rise of acidity, following intravenous injection of insulin. In 8 cases anacidity was found to be refractory to both insulin and histamine. Only two cases — having acid fasting juice — showed no rise in acidity after insulin. On an average, minimum of blood sugar, following intravenous injection of 20 units insulin, occurred $30 \pm 1,0$ min. after the injection. The subjective feeling of being influenced by insulin likewise occurred, on an average, $30 \pm 1,0$ min. after the injection. The rise of acidity began on an average of $44 \pm 1,5$ min. after the injection, and maximum of acidity was observed on an average of $71 \pm 2,8$ min. after the injection.

The maximum acidity was in cases without roentgenological changes in the stomach or in the duodenum, on an average, $112 \pm 4,6$, in cases of peptic ulcer $101 \pm 6,1$, and in cases of achylia fasting juice $50 \pm 7,1$ m.eq./l. The corresponding chloride values were 140, 134, and 113 m.eq./l, respectively.

The highest values of acidity and chloride in any observed case were 142 and 164 m.eq./l, respectively.

The maximum value of pepsin activity was, on an average, observed $46 \pm 2,4$ min. after the injection of insulin, i. e. at the same time at which the acidity begins to rise. The values of pepsin activities as a rule decline at the same time at which the acidity begins to rise. But this is thought to be due to a dilution of the juice from the peptic cells with the acid juice from the oxyntic cells.

In isolated cases of hypo- and anacidity it can be shown that insulin hypoglycemia directly stimulates the pepsin secretion.

The rate of secretion of gastric juice during the second half hour, following an intravenous injection of insulin, increases from 1 c.c./min. to 2 c.c./min. (average values). In ulcer patients the increase is from 2 to 3 c.c. min.

Chapter 7.

After an intravenous injection of insulin the blood sugar curve takes a diphasic course. During the first 30 minutes, the blood sugar values are declining linearly, but then again rise — in the beginning sharper than later on. While the first part of the curve, representing the process of reaction does not vary very much with the magnitude of the insulin dosis, the second part, representing the process of regeneration, rises more slowly with increasing doses. Subcutaneous injection of insulin in moderate doses does not give rise to any distinct diphasic curve.

The origin of the hypoglycemic symptoms is discussed. Especially

the subjective feeling of being intoxicated corresponds very closely to the time of blood sugar minimum.

Chapter 8.

Details of the effects of insulin on gastric secretion are discussed.

Initial inhibition of secretion, sometimes described in literature, is no constant phenomenon.

The increase of secretion lasts until approximately 90 min. after the injection of insulin, while the increase of acidity lasts somewhat longer. The effect of insulin is easy to reproduce and is practically the same at various times in the same individual.

Intravenous doses of insulin, varying from 4—10 i. u., produce a typical stimulation of gastric secretion, but little dependent on the sizes of the doses, provided the blood sugar is brought below app. 65 mg%. Subcutaneous and intramuscular injections of insulin are only effective in this respect, if they produce a hypoglycemia on the same scale as that following upon an intravenous injection.

Intravenous injections of glucose can only inhibit or delay the rise of acidity, if they inhibit or delay the development of hypoglycemic values below 65 mg%. The effect on blood sugar of an intravenous injection of 20 i. u. of insulin is so powerful, that a single intravenous injection of 50 % glucose cannot completely abolish, but only delay the development of hypoglycemia. A prolonged intravenous glucose infusion can completely prevent hypoglycemia after insulin, and likewise prevent increase of acidity. If insulin is administered simultaneously with a water test meal containing glucose, so that no hypoglycemia develops, the rise of acidity fails to appear.

If atropine is administered subcutaneously at the same time as an intravenous injection of insulin, the total secretion is somewhat reduced, whereas the increase of acidity remains unchanged.

As far as diabetics are concerned, the stimulation of gastric secretion is only elicited when absolutely hypoglycemic values of blood sugar are produced. The effect seems to be less pronounced than in non-diabetic individuals.

Chapter 9.

Insulin is compared to pilocarpine and histamine in regard to their effect on gastric secretion. Pilocarpine caused no definite increase of acidity, but perhaps some increased rate of secretion and pepsin activity. The abundant secretion of saliva after pilocarpine constitutes a considerable source of error in measuring the gastric juice.

Histamine, as well as insulin, increases the acidity and the rate of secretion - practically to the same extent in both cases. The rise of acidity begins approximately 45 minutes after an intravenous injection of insulin and reaches its maximum approximately 75 minutes after, whereas the rise of acidity, and of the rate of secretion after a subcutaneous injection of histamine, begins immediately after the injection and has its maximum 45 minutes after the injection.

It is uncertain whether histamine stimulates pepsin secretion: on the other hand a maximum of pepsin activity is seen approximately 45 minutes after an intravenous injection of insulin.

Chapter 10.

Results are quoted from literature concerning the effect of hypoglycemia, not caused by insulin, on gastric secretion. The causes of the effect of insulin on gastric secretion are discussed, and it is considered most probable that it is due to the produced hypoglycemia. The discharge of adrenaline following hypoglycemia is probably not the factor responsible for the gastric secretion: more likely the hypoglycemia exerts its effect via the central nervous system.

Chapter 11.

The relation between hypoglycemia and the feeling of hunger is considered. The sensation of hunger appears at varying intervals after minimum of blood sugar, following upon an intravenous insulin injection, has been reached and is often of longer duration than any other of the subjective hypoglycemic symptoms. Introduction of a fine rubber sound in the stomach, or injection of histamine, does not cause hunger, whereas hunger may be felt in cases of complete anacidity. Various theories of the origin of hunger are quoted.

Chapter 12.

The relation between acidity, chloride, pepsin activity, and rate of secretion is reviewed. Direct proportionality is found between acidity and chloride, in juice obtained after insulin stimulation, as well as in common fasting juice. This is in accordance with, what was to be expected from Pavlov's hypothesis of secretion, and thereby it is possible to determine the theoretical concentration of HCL in the primary acid juice from the oxyntic cells. This concentration is calculated to app. 180 Millimol HCL, while the neutral chlorides on an average have a concentration of app. 80 m.eq./l. Cl.

Likewise it is shown that according to Pavlov's hypothesis of secre-

tion, a definite relation between acidity and rate of secretion is to be expected, the equation between them representing a hyperbola. A comparatively small increase of acidity is sufficient to raise the acidity from zero to about 90, but in order to raise the acidity to values above 90, it is necessary that the amount of hydrochloric acid to a considerable degree exceeds that of the neutral secretion.

Apparently the pepsin value is only proportional to the acidity when the latter is low. But attention is called to the fact that, in order to get the right impression of the amount of pepsin, it is necessary to correct for the amount of acid, samples of high acidity often having a low pepsin value probably due to the dilution of the pepsin secretion with hydrochloric acid. The established formula for the interdependence of rate of secretion and acidity makes such a correction possible.

Further, the origin and the significance of the neutral chlorides are discussed.

Chapter 13.

A survey is given of communications in current medical literature of the effect of various sugars, especially glucose, on gastric secretion.

Own investigations have shown that Ewald test meals — after addition of 50 g glucose — present, on an average, double the volume and only little more than half the acidity of what is the case without glucose. Addition of 50 g cane sugar gave deviation in the same direction, but to a considerable lesser degree. 15 g glucose showed no certain deviation.

9 g NaCl, added to an Ewald test meal, resulted in a similar increase of volume and decrease of acidity. This justifies the belief that the effect mentioned is due to osmotic phenomena and not to a special effect of glucose.

Water test meals containing glucose exert a similar inhibitory effect on the acidity during the first 90 minutes after the taking of the meal. Later, higher acidity values are noted, sometimes even exceeding those seen in meals without glucose.

Intravenous infusions of isotonic glucose solutions do not inhibit the acidity. On the other hand an experiment with infusion of hypertonic solution of glucose showed inhibition.

Hypertonic solutions of galatose, maltose, and cane sugar given *per os*, show an inhibitory effect similar to that of glucose.

If a hypertonic solution of glucose is given *per os* — simultaneously with an intravenous injection of glucose — in such a manner that

neither hyper- nor hypoglycemia develops, the glucose solution as usual inhibits the acidity.

If a hypertonic solution of glucose is given *per os*, simultaneously with a subcutaneous injection of histamine, the usual rise of acidity after histamine is suppressed, and inhibition results.

Chapter 14.

The cause of the acidity-inhibiting effect of glucose is discussed. It is hardly the hyperglycemia proper, that is effective, but the cause is rather to be sought in the osmotic properties of hypertonic solutions. The effect can be elicited from the duodenum and is probably due to resorption of glucose. Possibly the reduction of acidity is partly caused by a motor inhibition of the stomach.

Chapter 15.

The problem of blood sugar and gastric secretion under pathological conditions is surveyed.

Sometimes in literature the view is expressed that the fasting blood sugar is higher in cases of anacidity than in cases of hyperacidity. These findings are confirmed, but it is pointed out that such material is not uniform, and can hardly be made so; therefore it must be considered quite unproved, that the difference has anything to do with the functions of the stomach.

The gastric secretion in diabetes mellitus is reviewed. Own material disclosed anacidity in 20 % of patients with diabetes mellitus, which is somewhat more frequent than could be expected in normal material. Patients under insuline treatment disclosed a frequency of anacidity as expected to be found in normal material, while diabetic patients receiving no insuline showed a three times greater frequency of anacidity.

Chapter 16.

Therapeutic application of the described effects of insulin and glucose on gastric secretion is reviewed.

LITTERATURLISTE

Tidsskrifternes Titler er forkortet i Overensstemmelse med Quarterly Cumulative Index Medicus.

1. *Abbott, W., W. Karr, P. Glenn and R. Warren:* The absorption of glucose from the duodenum. *Am. J. M. Sc.* vol. 200: p. 532—536, 1940. 177.
2. *Agner, S., J. Boas, K. Lundbæk, G. Magnussen og P. Windfeld:* Hyperinsulinisme I, II, III, IV. *Ugeskr. f. Læger.* Bd. 103: p. 345—364, 1941. 195.
3. *Åhlen, N.:* Ein Fall von spontaner Hypoglykämie. *Acta med. scandinav. Suppl.* 59: p. 277—286, 1934. 195.
4. *Åkerman, J.:* Experimentelle Beiträge zum Kenntniss des Pylorussekretes beim Hunde. *Skandin. Arch. f. Physiol.* Bd. 5: p. 134—149, 1895. 11.
5. *Albers, H.:* Magensaltssäuresekretion bei insuliniierten Diabetikern *Klin. Wchnschr.* Bd. 15: p. 1397—1403, 1936. 190.
6. *v. Aldor, L.:* Ueber die künstliche Beeinflussung der Magensaftsekretion. *Ztschr. f. klin. Med.* Bd. 40: p. 248—265, 1900. 18.
7. *Alpern, D.:* Zur Frage über den Einfluss der Drüsen innerer Sekretion auf die Absonderung des Magensaftes. *Biochem. Ztschr.* Bd. 136: p. 551—563, 1923. 132.
8. *Alvarez, W.:* The formation of hydrochlorid acid in the stomach. *Am. J. Digest. Dis.* vol. 5: p. 523—524, 1938. 30.
9. *Andersen, Bent:* Eine titrimetrische Pepsinbestimmungsmethode. *Compt. rend. Lab. Carlsberg.* Bd. 22: p. 36—41, 1938. 41.
10. *Andersen, M. Siggaard:* Insulin som Understøttelsesmiddel ved Fedekure. *Ugeskr. f. Læger.* Bd. 90: p. 1013—1017, 1928. 197.
11. *Andersen, M.:* Gastrographic studies under administration of food through duodenal tube. *Acta med. scandinav.* vol. 93: p. 437—449, 1937. 177, 178.
12. *v. Anrep, B.:* Die Aufsaugung im Magen des Hundes. *Arch. f. Anatomie und Physiologie* p. 504—514, 1881. 177.
13. *Aschoff, L.:* Über die Dreiteilung des Magens mit besonderer Berücksichtigung der Schleimhautverhältnisse. *Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 201: p. 67—82, 1923. 11.
14. *Babkin, B.:* Die äussere Sekretion der Verdauungsdrüsen, 2. Udg. Berlin Springer, 1928, pp. 1—886. 14, 30, 31.
15. — The acidity of the gastric juice. *Am. J. Surg.* vol. 7: p. 498—504, 1929. 11, 23, 25, 28.
16. — The triple mechanism of the chemical phase of gastric secretion. *Am. J. Digest. Dis.* vol. 5: 467—472, 1938. 13, 16.

17. *Badylkes, S.*: Klinisch-physiologische Beobachtungen über den Einfluss einiger Hormone auf die Magensekretion. Arch. f. Verdauungskr. Bd. 34: p. 105—127, 1925. 133.
18. *Baird, B., J. Campbell and J. Hern*: The importance of estimating chlorides in the fractional test meal samples, and some experiments with the duodenal tube. Guys Hosp. Rep. vol. 74: p. 23—54, 1924. 25, 27, 35.
19. *Barfred, A.*: Investigations into the biological effects of liver extracts with special reference to the gastric-stimulating principle. Hertz, Kbh. 1942. p. 1—175. Disputats. 131.
20. *Barison, F.*: Studi grafici sulla motilità dello stomaco durante l'insulinocock-terapi. Giornale di psichiat. e di neuropat. vol. 66: 317—407, 1938. 65.
21. *Baxter, S.*: Influence of splanchnic nerves on gastric secretion. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. vol. 29: p. 511—512, 1931—1932. 17, 157.
22. *Beattie, J. and D. Sheehan*: The effect of hypothalamic stimulation on gastric motility. J. Physiol. vol. 81: p. 218—227, 1934. 141.
23. *Beaumont, W.*: Experiment and observation on the gastric juice and the physiology of digestion. Edinburg 1938. pp. 1—319. 31.
24. *Bechgaard, P. og E. Vermehren*: Undersøgelser over Acetyl- β -methylcholins Virkning paa Ventrikelsekretionen. Ugeskr. f. Læger. Bd. 104, p. 1138—1141, 1942. 16.
25. *Becker, K. und E. Geis*: Quantitative Bestimmungen der Insulinwirkung auf die Teilfunktionen des gesunden menschlichen Magens. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 176: p. 154—162, 1934. 61, 66, 130.
26. *Beckermann, F.*: Über spontane Hypoglykämie nach Magenoperationen. Deutsche med. Wchnschr. Bd. 59: p. 683—684, 1933. 185.
27. *Beckert, W.*: Diabetes mellitus und perniciöse Anämie. München. med. Wchnschr. Bd. 87: p. 230—231, 1940. 183.
28. *Bennet, T.*: The effect of atropine and pilocarpine on the secretion and motility of the human stomach. Guys Hosp. Rep. vol. 71: p. 54—58, 1921. 15, 18.
29. *Bennet, T. and J. Ryle*: Studies in gastric secretion. Guys Hosp. Rep. vol. 71: p. 286—318, 1921. 14, 32, 48, 100, 192.
30. *Bensley, R.*: The structure of the mammalian gastric glands. Quart. J. Micr. Sc. vol. 41: p. 361—389, 1898. 11.
31. *Bergeim, O., Rehfuß, M. and P. Hawk*: Direct demonstration of the stimulatory power of water in the human stomach. J. Biol. Chem. vol. 19: p. 345—371, 1914. 52.
32. *Bickel, A. und I. Kanai*: Über den Angriffspunkt des Histamins und der in einigen Nahrungsmitteln vorkommenden sekretinartig wirkende Substanzen am Sekretionsapparat der Magenfundusdrüsen. Arch. f. Verdauungskr. Bd. 54: p. 1—16, 1933. 19.
33. *Blakeley, A. and J. Wilkinson*: The influence of histamine and pilocarpine on the human gastric secretion. Brit. J. Exper. Path. vol. 14: p. 349—354, 1933. 15, 16, 17.
34. *Bloomfield, A. and W. Pollard*: The diagnostic value of studies on gastric secretion. J. A. M. A. vol. 92: p. 1508—1513, 1929. 14.
35. *Bodo, R. and P. Marks*: The action of insulin on the perfused mammalian liver. J. Physiol. vol. 65: p. 48—62, 1928. 141.

36. *Bogdatjan, M. and W. Ostrowidoff*: Insulin und Magensekretion bei Diabetes. Arch. f. Verdauungskr. Bd. 50: p. 216—223, 1931. 190, 191.
37. *Boldyreff, W. and W. Martin*: The physiological mechanism of the decrease of acidity in gastric contents. Acta med. scandinav. vol. 95: p. 151—166, 1938. 27, 34, 86.
38. *Boldyreff, E. and J. Stewart*: A study of gastric secretion caused by insulin. J. Pharmacol. & Exper. Therap. vol. 46: p. 419—429, 1932. 60, 88, 98, 99, 106, 110, 113, 129, 130.
39. *Boller, R. und K. Überraek*: Der Einfluss der Magenacidität auf die Zuckerbelastungsprobe. Wien. Arch. inn. Med. Bd. 22: p. 307—316, 1932. 184.
40. *Bolton, C. and G. Goodheart*: The mucus factor in the automatic regulation of the acidity of the gastric contents. J. Physiol. vol. 77: p. 287—309, 1923. 27, 148, 157.
41. — Duodenal regurgitation into the stomach during gastric digestion. Lancet, vol. 202: p. 420—425, 1922. 27.
42. — The variations in the acidity of the gastric juice during secretion. J. Physiol. vol. 73: p. 115—135, 1931. 16, 29, 100.
43. *Bowen, B. and A. Aaron*: Gastric secretion in diabetes. Arch. int. med. vol. 37: p. 674—684, 1926. 189.
44. *Brauch, F.*: Beobachtungen über Blutzuckerspiegel, Magenbewegungen und Magenbeschwerden. Ztschr. Klin. Med. Bd. 134: p. 581—594, 1938. 188.
45. *Brems, A. og C. Holten*: Om Blodtrykstigningen og visse saakaldte hypoglykæmiske Tilfælde efter Insulininjektioner. Bibliot. f. Læger. 121: p. 463—482, 1929. 94.
46. *Brühl, W.*: Ein Beitrag zur Frage des Insulinwirkungsmechanismus. Ztschr. klin. Med. Bd. 135: p. 1—14, 1939. 62, 99.
47. *Brun, G.*: Ventrikulens Farmakologi. Maanedsskr. f. prakt. Lægegern. og Soc. Med. Bd. 21: p. 1—15, 1943. 198.
48. *Brun, G.*: Studier over Ulcuspygdømmens Patogenese. Nord. med. Bd. 14: p. 1135—1144, 1942. 140, 198.
49. *Bulatao, E. and A. J. Carlson*: Influence of experimental changes in blood sugar level on gastric hunger contractions. Am. J. Physiol. vol. 69: p. 107—115, 1924. 63, 180.
50. *Cannon, W. and L. Washburn*: An explanation of hunger. Am. J. Physiol. vol. 29: p. 441—454, 1911—12. 139.
51. *Cannon, W., M. McIver and B. Bliss*: A sympathetic and adrenal mechanism for mobilizing sugar in hypoglycemia. Am. J. Physiol. vol. 69: p. 46—66, 1924. 94, 96, 132.
52. *Carlson, A. J.*: The control of hunger in health and disease. Chicago 1916. p. 1—319. 12, 13, 21, 22, 23, 138, 139.
53. *Carlson, A. J., J. Orr and W. Brinkman*: On the secretion of gastric juice in the cat. Am. J. Physiol. vol. 33: p. 86—94, 1914. 53, 55.
54. *Carnot, P. et A. Chassevant*: Modifications subies, dans l'estomac et le duodenum, par les solutions salines, suivant leur concentration moléculaire. Compt. rend. Soc. de biol. tom. 58: p. 173—176, 1905. 181.
55. *Carnot, P. et A. Chassevant*: Sur le passage pylorique des solutions de glucose. Compt. rend. Soc. de biol. tom. 58: p. 1069—1072, 1905. 181.

56. *Cascao de Anciães, J.*: Insuline, pituitrine et sécrétion gastrique. *Compt. rend. Soc. de biol.* tom. 95: p. 313—315, 1926. 57.
57. *Christiansen, Johanne*: Bestemmelse af fri og bunden Saltsyre i Maveindhold. *Kbh.* 1912. pp. 1—151. Disp. 32, 35.
58. *Christensen, Oline*: Pathophysiology of hunger pains. *Copenhagen* 1931. p. 1—170. Disp. 140.
59. *Christlieb, W.*: Blutzuckerkurven und Magensaftproduktion bei verschiedenen Magenerkrankungen. *Deutsches Arch. f. klin. Med.* Bd. 181: p. 394—412, 1938. 185, 186.
60. *Clemm, W.*: Über die Beeinflussung der Magensaftabscheidung durch Zucker. *Therapeutische Monatshefte*, Bd. 15: p. 403—411, 1901. 159, 198.
61. *Clausen, J.*: Klorbestemmelse i Serum, Blod og Urin. (Cit. e. Gram, Iversen og Meulengracht 121). 37.
62. *Collazo, J. und M. Dobreff*: Insulinwirkung auf die Sekretion des Magensaftes. *Biochem. Ztschr.* Bd. 154: p. 349—363, 1924. 57, 196.
63. — Insulinwirkung auf die Absonderung der Verdauungssäfte. *Klin. Wchschr.* Bd. 3: p. 1226, 1924. 57.
64. *Comfort, M. and A. Oesterberg*: Gastric secretion after stimulation with histamine *J. A. M. A.* vol. 97: p. 1141—1146, 1931. 32.
65. *Corbini, G.*: Dell'azione sulla funzionalita gastrica. *Pathologica.* 24: p. 392—397, 1929. (cit. e.: *Berichte Physiol.* Bd. 53: p. 67, 1930). 110.
66. *Dale, H. and W. Feldberg*: The chemical transmitter of vagus effects to the stomach. *J. Physiol.* vol. 81. p. 320—334, 1934. 15.
67. *Dawson, A. and A. Ivy*: Contributions to the physiology of the gastric secretion. *Am. J. Physiol.* vol. 76: p. 158—169, 1926. 30.
68. *Day, J. and S. Komarov*: Glucose and gastric secretion. *Am. J. Digest. Dis.* vol. 6: p. 169—175, 1939. 179, 180.
69. *Delhougne, F.*: Experimentelle Untersuchungen über die Resorption im Magen. *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* Bd. 159: p. 128—138, 1931. 177.
70. *Deloyers, L. et A. Johnson*: L'acide chlorhydrique dans l'estomac. *Presse méd.* p. 879, 1929. 11.
71. *Depisch, F.*: Über die Verwendung des Zuckerfrühstückes zur Erzeugung von Hunger und zur Mastung. *Wien. klin. Wchschr.* Bd. 13: p. 685—697, 1927. 198.
72. *Detre, L. und R. Sivó*: Insulin und Magensekretion. *Zschr. f. d. ges. exper. Med.* Bd. 46: p. 594—599, 1925. 57.
73. *Dibold, H.*: Über Ernährungsstörungen nach Magenresektion. *Med. Klin.* Bd. 29: p. 1138—1143, 1933. 186.
74. — Über Magenkrankheiten bei Diabetikern. *Med. Klin.* Bd. 29: p. 1606—1609, 1933. 190.
75. *Dienst, C.*: Über die Bedeutung des Magenschleims. *Deutsches Arch. klin. Med.* Bd. 171: p. 52—60, 1931. 27.
76. — Zucker als Medikament. *Münch. med. Wchnsch.* Bd. 83: p. 1671—1673, 1936. 198.
77. *Dobreff, M.*: Weitere Untersuchungen über Insulin und Magensekretion. *Arch. f. Verdauungskr.* Bd. 50: p. 157—170, 1931. 57, 98, 99, 106, 110, 113, 123, 130.

78. *Dobson, H.*: Effect of histamine on gastric secretion. J. A. M. A. vol. 84: p. 158—161, 1925. 32.
79. *Dünner, L. und F. Kronenberger*: Über den Einfluss des Phlorrhizins auf die Magensekretion. Klin. Wehnschr. Bd. 9: p. 1256—1257, 1930. 128.
80. *Edkins, J. and M. Tweedy*: The natural channels of absorption evoking the chemical mechanism of gastric secretion. J. Physiol. vol. 38: p. 263—267, 1909. 13.
81. *Edkins, J.*: On the chemical mechanism of gastric secretion. Proc. Roy. Soc. London. p. 376, 1905. 13.
82. *Edkins, N.*: The influence of alcohol on absorption of glucose. J. Physiol. vol. 65: p. 381—384, 1928. 177.
83. *Ege, R.*: Om Bestemmelse af fri og bunden Pepsin i Maveindhold. Ugeskr. f. Læger Bd. 84: p. 1227—1247, 1922. 41.
84. — Lærebog i Biokemi. Kbh. 1926. pp. 1—492. 43.
85. *Eggleston, E.*: Gastric secretory disturbances. Bull. Battle Creek San. and Hosp. Clinjc. 20: p. 89, 1925. (Cit. e. Bowen og Aaron. 43). 192.
86. *Ehrmann, R.*: Berlin. klin. Wehnsch. Bd. 51: p. 662, 1914. 32.
87. *Evensen, O.*: Alimentary hypoglycemia after stomach operations and influence of gastric emptying on glucose tolerance curve. Acta med. Scandinav. suppl. 126: p. 1—388, 1942. 187, 188.
88. *Faber, K.*: Mave-Tarmlidelse ved Diabetes mellitus. Kliniske Undersøgelser II, p. 109—120, 1909. 189, 191, 194.
89. — Ventrikulens Sygdomme. I: Faber, Holst og Petren (editt.): Lærebog i intern Medicin. Bd. 3. Kbh. 1930. pp. 17—283. 23, 46, 47.
90. *Faber, K. og J. Holst*: Untersuchungen über die Ventrikelsekretion bei Achylia und Hypochylia gastrica. Acta med. scandinav. vol. 68—69: p. 46—68, 1928. 15.
91. *Faber, K., J. Holst og A. Norgaard*: Undersøgelse af Ventrikelfunktionen ved fraktioneret Prøvemåltid. Ugeskr. f. Læger Bd. 88: p. 389—398, 1926. 14, 48, 86.
92. *Fabian, G. und C. Stark*: Die Funktionen der Magen- und Speicheldrüsen beim Diabetes mellitus mit und ohne Insulinbehandlung. Zschr. f. klin. med. Bd. 133: p. 747—759, 1938. 191.
93. *Fanta, E.*: Hypoglykämie bei Superacidität und Nebenpankreas. Endokrinologie Bd. 19: p. 34—38, 1937. 195.
94. *Faroy, G. et R. Déron*: Acétylcholin et sécrétion gastrique. Arch. d. mál. d. l'app. digestif. tom. 21: p. 777—793, 1931. 15.
95. *Fauconnet, C.*: Ueber Magen- und Darmtätigkeit bei Diabetes mellitus. Thèse de Genève. Strassburg 1904. pp. 1—35. 189, 191.
96. *Feissly, R.*: Traitement insulinique des états de denutrition chez les sujets non diabetiques. Presse méd. p. 196—199, 1926. 196.
97. *Feldberg, W. und E. Schilf*: Histamin, seine Pharmakologie und Bedeutung für die Humoralphysiologie. Berlin 1930. pp. 1—582. 14, 106.
98. *Fenz, E.*: Über die Anacidität der Diabetiker. Wien. Arch. f. Med. Bd. 32: p. 283—294, 1938. 191—192.
99. *Filla, E. e O. del Piero*: Insulina e chimismo gastrico. Minerva med. 24, II: p. 222—227, 1933. 62—130.
100. *Flexner, J. and J. Wright*: The effect of acetyl- β -methylcholine (mecholy)l

- on the gastric secretion in animals and man. *Am. J. Digest. Dis.* vol. 5: p. 736—739, 1939. 16.
101. *Fonseca, F. et A. de Carvalho*: Sur le mécanisme de l'action de l'insuline sur la sécrétion gastrique. *Compt. rend. Soc. de biol.* tom. 96: p. 1327—1328, 1927. 58.
 102. *Fonseca, F. et P. Guerreiro*: Action des injections de sérum glucose sur la sécrétion gastrique. *Compt. rend. Soc. de biol.* tom. 105: p. 148—149, 1930. 107, 159.
 103. *Foster, N. and A. Lambert*: Some factors in the physiology and pathology of gastric secretion. *J. exper. Med.* vol. 18: p. 820—843, 1908. 52.
 104. *Fowler, C., M. Rehfuess and P. Hawk*: An investigation of the gastric residuum in over one hundred normal cases. *J. A. M. A.* vol. 65: p. 1021—1025, 1915. 13, 50.
 105. *Fowler, C. and Z. Zentmire*: A study of eighty samples of gastric residuum obtained from apparently normal women. *J. A. M. A.* vol. 68: p. 167—170, 1917. 13.
 106. *Freund, I. und P. Steinhardt*: Über die Resorptionsverhältnisse von Traubenzucker im menschlichen Magen. *Deutsche med. Wchnschr.* Bd. 57: p. 1815—1817, 1931. 177.
 107. *Frey, E.*: Der Antagonismus Insulin-Atropin am Herzmagen im Blutzuckerversuch. *Klin. Wchnschr.* Bd. 4: p. 501—502, 1925. 116.
 108. *Gamble, J. and M. McIver*: The acid-base composition of gastric secretions. *J. exper. Med.* vol. 48: p. 837—847, 1928. 21, 22.
 109. *Garbat, A.*: Clear fluid test meals (water, caffeine-solution, alcohol) for use in fractional gastric analysis. *Arch. int. med.* vol. 47: p. 601—611, 1931. 53.
 110. *Garcia-Bustamente, L.*: Änderungen der Sekretion und Motilität des Magens durch Einwirkung von Insulin und Synthalin. *Arch. de endocrinol. y nutric.* vol. 6: p. 295—333, 1928. (Cit. e. Berichte über die ges. Physiol. u. exper. Pharmakol. Bd. 45: p. 791, 1928. 58.
 111. *Gauss, H.*: Gastro-intestinal symptoms in disease of the brain. *J. A. M. A.* vol. 112: p. 701—705, 1939. 141.
 112. *Gebhardt, F. und J. Klein*: Über Acetylcholin und Magensaft. *Klin. Wchnschr.* Bd. 12: p. 535—538, 1933. 15.
 113. *Gelman, I. und D. Scheweluchin*: Chlor im Magensaft. *Arch. f. Verdauungskr.* Bd. 54—55: p. 183—190, 1933—34. 26.
 114. *Gershon-Cohen, J. and H. Shay*: The effect of osmotic changes in the small intestine upon gastric emptying in man. *Am. J. Digest. Dis.* vol. 4: p. 637—643, 1937/38. 181.
 115. *Gilman, A. and G. Cowgill*: Effect of histamine on the secretion of gastric pepsin. *Proc. Soc. exper. Biol. & med.* vol. 28: p. 194—196, 1930—31. 15.
 116. — The effect of histamine on the secretion of gastric pepsin. *Am. J. Physiol.* vol. 97: p. 124—130, 1931. 15.
 117. — The determination of peptic activity. *J. Biol. Chem.* vol. 88: p. 743—752, 1930. 41.
 118. — The regulatory action of total blood electrolytes on the concentration of gastric chlorides. *Am. J. Physiol.* vol. 99: p. 172—178, 1931/32. 26, 153.
 119. — The osmotic relation of blood and gastric juice. *Am. J. Physiol.* vol. 103: p. 143—152, 1933. 26.

120. *Gordon, O. og R. Zlatopolsky*: Blodsukkeret ved nogle fysiologiske og patologiske Tilstande af Ventriklen. Klin. med. tom. 15: p. 1293—1301, 1937. (Russisk). 161, 185, 186.
121. *Gram, H., P. Iversen og E. Meulengracht*: Klinisk Laboratorieteknik. Kbh. 1937. 2. Udg. pp. 1—284. 69.
122. *Gudiksen, E.*: Investigation on the electrolytic content of gastric juice. Acta physiol. scandinav. vol. 5: fasc. 1, p. 39—54, 1943. 21, 22, 24, 149, 152.
123. *Gülzow, M.*: Insulinschockbehandlung des Ulkus. Deutsche med. Wchnschr. Bd. 67: p. 1115—1118, 1941. 196.
124. *Hagedorn, H.*: Spontaneous hypoglycemia. Acta med. scandinav. suppl. 50: p. 187—195, 1932. 195.
125. *Hammarsten, O.*: Nova acta reg. soc. scient. Upsala 1893, serie 3, Bd. 16. (cit. e. Secher, K. 305). 157.
126. *Hartzell, J.*: Effect of section of the vagus nerves on gastric acidity. Am. J. Physiol. vol. 91: p. 161—171, 1930. 20.
127. *Heidenhain, R.*: Ueber die Absonderung der Fundusdrüsen des Magens. Arch. f. ges. Physiol. Bd. 19: p. 148—166, 1879. 23.
128. *Heinz, F. and W. Palmer*: A study of the effect of insulin on gastric motility. Proc. Soc. exper. Biol. & med. vol. 27: p. 1047—1049, 1929/30. 66.
129. *Heller, H.*: Der Einfluss des Insulins auf die Magentätigkeit. Ztschr. f. f. d. ges. exper. Med. Bd. 79: p. 607—629, 1931. 59, 86, 98, 99, 107, 113, 130.
130. *Heller, H.*: Die Wirkung des Insulins auf die Magenfunktion und ihre diagnostische und therapeutische Bedeutung. Med. Klin. Bd. 27: p. 1454—1457, 1931. 59, 60, 66, 123, 130.
131. *Henning, N.*: Die diätetische Nachbehandlung der Ulkuserkrankheit. Wien. klin. Wchnschr. Bd. 56: p. 376—380, 1943. 198.
132. *Henning, W. und L. Norpoth*: Über eine neue Therapie des pylorus-nahen Geschwürs. Deutsche med. Wchnschr. Bd. 61: p. 452—455, 1935. 177, 198.
133. *Hernando, T.*: Action de quelques médicaments sur la sécrétion gastrique. Presse méd. tom. 31: p. 797—801, 1923. 18.
134. *Hess, W. und R. Gundlach*: Der Einfluss des Adrenalins auf die Sekretion des Magensaftes. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 185: p. 122—136, 1920. 132.
135. *Hoelzel, F.*: Central factors in hunger. Am. J. Physiol. vol. 82: p. 665—671, 1927. 140.
136. *Hoelzel, F. and N. Kleitman*: Some conditions affecting subjective and objective manifestations of hunger. Arch. int. Med. vol. 39: p. 710—740, 1927. 140.
137. *Hoesch, K.*: Über die Magenfunktionsprüfung mit Dextrose. Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 51: p. 290—300, 1930. 159.
138. — Über den Einfluss hypertonischer Traubenzuckerlösung in Duodenum auf die Funktion des Duodenums und den Blutzucker. Arch. f. Verdauungskr. Bd. 55: p. 173—186, 1934. 177.
139. *Hofstein, J.*: Action de l'insuline sur la sécrétion gastrique. Arch. d. mal. de l'app. digestif. tom. 23: p. 808—826, 1933. 61, 98, 100, 108, 123.

140. *Hollander, F.*: Studies in gastric secretion. *Am. J. Physiol.* vol. 98: p. 551—555, 1931. 23.
141. — The composition of gastric juice as a function of its acidity. *J. biol. chem.* vol. 104: p. 33—42, 1934. 24, 29, 152.
142. — A quantitative relation between the chloride and acid concentrations in gastric juice. *Proc. Soc. exper. Biol. & Med.* vol. 29: p. 640—641, 1931/32. 24, 149.
143. — Variations in the chlorine content of gastric juice and their significance. *J. Biol. Chem.* vol. 97: p. 585—604, 1932. 24.
144. *Hollander, F. and G. Cowgill*: Gastric juice of constant acidity. *J. Biol. Chem.* vol. 91: p. 151—182, 1931. 23, 152.
145. *Hollander, F. and A. Penner*: History and development of gastric analysis procedure. *Am. J. Digest. Dis.* vol. 5: p. 739—743, p. 786—791 og vol. 6: p. 22—25, 1939. 32.
146. *Holtz, F.*: Vorgänge im Magendarmkanal nach peroraler Glykosegabe. *Klin. Wehnschr.* Bd. 8: p. 1768—1769, 1929. 177.
147. *Horstmann, P.*: Nogle Undersøgelser over Insulins Indflydelse paa Ventrikelsekretionen. *Ugeskr. f. Læger*, Bd. 101: p. 935—938, 1939. 62, 112.
148. — Insulin sammenlignet med Histamin som Stimulans for Ventrikelsekretionen. *Nord. Med.* Bd. 4: p. 3566—3568, 1939. 62, 127.
149. *Hurst, A.*: Achlorhydria, its relation to pernicious anemia and other diseases. *Lancet*, vol. 204: p. 111—115, 1923. 192.
150. *Ihre, B.*: Effekten av vagusstimulation vid histaminrefraktare achlorhydrier. *Nord. med. Tidsskr.* Bd. 16: p. 1218—1220, 1938. 123, 127.
151. — Human gastric secretion. *Acta med. scandinav. suppl.* 95: p. 1—226, 1938. 15, 23, 35, 43, 62, 90, 95, 99, 122, 123, 130, 148, 149, 152, 157.
152. *Ivy, A. C.*: Studies in water drinking. *Am. J. Physiol.* vol. 46: p. 420—442, 1918. 53.
153. — Studies on the secretion of the pyloric end of the stomach. *Am. J. Physiol.* vol. 49: p. 142—143, 1919. 11, 155.
154. *Ivy, A. C. and J. Farrel*: Contributions to the physiology of gastric secretion. *Am. J. Physiol.* vol. 74: p. 639—649, 1925. 13.
155. *Ivy, A. C. and N. Fisker*: The presence of an insulin-like substance in gastric and duodenal mucosa and its relation to gastric secretion. *Am. J. Physiol.* vol. 67: p. 445—450, 1924. 57.
156. *Ivy, A. C., Lim, R. and J. McCarthy*: Contribution to the physiology of gastric secretion. *Quart. J. Exper. Physiol.* vol. 15: p. 55—68, 1925. 13, 177.
157. *Ivy, A. C., R. Lim, J. McCarthy and J. Farrel*: Demonstration of stimulation of the gastric glands by mechanical distension of the stomach with specimens and roentgenograms of a pouch of the entire stomach. *Am. J. Physiol.* vol. 72: p. 232, 1925. 12.
158. *Ivy, A. C. and B. McIlvain*: The excitation of gastric secretion by application of substances to the duodenal and jejunal mucosa. *Am. J. Physiol.* vol. 67: p. 124—140, 1924. 177.
159. *Johnston, C. and I. Ravdin*: Action of glucose on emptying of stomach. *Annals of surgery.* vol. 101: p. 500—505, 1935. 181.
160. *de Jong, J.*: Ist Histamin der stärkste Reiz für die Magendrüsen. *Klin. Wehnschr.* Bd. 12: p. 814—815, 1933. 32.

161. *Justesen, T.*: Ueber den Einfluss verschiedener Nahrung auf die Salzsäuresekretion und den osmotischen Druck im normalen menschlichen Magen. *Ztschr. f. klin. Med.* Bd. 42: p. 451—469, 1901. 159, 175.
162. *Kabat, H., B. Anson, H. Magoun and S. Ranson*: Stimulation of hypothalamus with special reference to its effect on gastro-intestinal motility. *Am. J. Physiol.* vol. 112: p. 214—226, 1935. 141.
163. *Kalk, H.*: Über den Einfluss des Pilocarpins auf die Tätigkeit des menschlichen Magens. *Arch. f. Verdauungskr.* Bd. 32/33: p. 219—242, 1923. 15, 17.
164. — Über die sogenannte konstante Zusammensetzung des reinen Magensaftes. *Klin. Wchnschr.* Bd. 11: p. 270—274, 1932. 25, 28.
165. *Kalk, H. und B. Kugelman*: Titration, Bestimmung des Wasserstoffionenkoncentration und »Titration des Indikators« im Magensaft. *Klin. Wchnschr.* Bd. 4: p. 1806—1810, 1925. 41.
166. *Kalk, H. und P. Meyer*: Blutzuckerspiegel und Magensekretion. *Ztschr. f. klin. Med.* Bd. 120: p. 692—714, 1932. 60, 108, 113, 117, 123, 128, 129, 130, 159, 168, 173.
167. *Karmel, J.*: Ueber den Einfluss intravenös verabreichter hypertonsche Lösungen auf die Magensekretion. *Wien. klin. Wchnschr.* Bd. 35: p. 1007—1011. 1922. 179.
168. *Karr, W., W. Abbott, O. Hoffman and T. Miller*: The concentration and movement of glucose solutions in the stomach and duodenum. *Am. J. med. Sc.* vol. 200: p. 524—536, 1940. 177.
169. *Kasabach, H.*: Effect of ingestion of dextrose solution on emptying time of normal stomach. *Arch. int. med.* vol. 48: p. 1237—1240, 1931. 180.
170. *Katsch, G.*: Ergebnisse neuerer funktionelle Untersuchungsmethoden des Magens und Duodenums. *Verhandlung. d. deutschen Gesellsch. f. inn. Med.* 39. Kongress: p. 264—280, 1927. 41.
171. — Über reinen Magensaft und Magenchemismus. *München. med. Wchnschr.* Bd. 71: p. 1308—1310, 1924. 23, 25, 28.
172. — Diabetes als zweite Krankheit. *Arch. f. Verdauungskr.* Bd. 42/43: p. 224—229, 1928. 189, 191, 194.
173. *Katsch, G. und H. Kalk*: Statik und Kinetik des Magenchemismus. *Arch. f. Verdauungskr.* Bd. 32/33: p. 201—218, 1923/24. 32.
174. — Zum Ausbau der kinetischen Methode für die Untersuchung des Magenchemismus. *Klin. Wchnschr.* Bd. 4: p. 2190—2193, 1925. 32.
175. — Die Chloride des Magensaftes besonders bei Salzsäuremangel. *Klin. Wchnschr.* Bd. 5: p. 881—886, 1926. 26.
176. — Zur Differenzierung der Achylien. *Klin. Wchnschr.* Bd. 5: p. 1119—1123, 1926. 25.
177. *Keefer, C. and A. Bloomfield*: The effect of atropine on gastric function in man. *Arch. int. Med.* vol. 38: p. 303—320, 1926. 18.
178. *Keeton, R., A. Luckhardt and F. Koch*: The response of the stomach mucosa to food and gastrin bodies as influenced by atropine. *Am. J. Physiol.* vol. 51: p. 469—483, 1920. 18, 19.
179. *Kerppola, W.*: Über vasomotorische und nervöse Faktoren als Ursachen von Magenkrankheiten. *Arch. f. Verdauungskr.* Bd. 38: p. 143—185, 1926. 133.
180. *Klein, B.*: Magensaftuntersuchungen bei Diabetes mellitus. *Deutsches Arch. f. klin. Med.* Bd. 173: p. 359—374, 1932. 190, 191.

181. *Klemensiewicz*: Sitzungsber. d. math. naturw. Cl. d. Akad. d. Wiss. in Wien. p. 249, 1875. (Cit. e. Åkerman 4.) 11.
182. *Kloster, J.*: The gastric secretion in diabetes mellitus. Acta med. scandinav. suppl. 50: p. 349—355, 1932. 190, 193.
183. *Koranyi, A.*: Die nach Magenoperationen auftretende spontane Hypoglykämie. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 178: p. 353—358, 1936. 186.
184. *Kugelman, B.*: Über die Beziehungen zwischen Insulin und Adrenalin im menschlichen Organismus. Klin. Wchnschr. Bd. 10: p. 59—62, 1931. 94, 95, 96.
185. *La Barre, J.*: Influence de l'hypoglycémie insulinique des centres nerveux encéphaliques sur la motilité gastrique. Compt. rend. soc. de biol. tom. 107: p. 258—260, 1931. 18.
186. — Origine nerveuse centrale de l'hypermotilité gastrique observée au cours de l'hypoglycémie consécutive à l'hépatectomie. Compt. rend. soc. de biol. tom. 107: p. 906—907, 1931. 129.
187. Rôle du système nerveux central dans l'hypersécrétion gastrique produite au cours de l'hypoglycémie consécutive à l'hépatectomie. Compt. rend. Soc. de biol. tom. 108: p. 231—232, 1931. 128, 135.
188. *La Barre, J. et C. de Cespèdes*: Rôle du système nerveux central dans l'hypersécrétion gastrique consécutive à l'administration d'insuline. Compt. rend. soc. de biol. tom. 106: p. 1249—1251, 1931. 59, 135.
189. — Les variations de la sécrétion gastrique au cours de l'hypoglycémie insulinique. Soc. de biol. tom. 106: p. 480—482, 1931. 59, 96, 99, 130.
190. — Le relèvement brusque de la glycémie par injection de dextrose supprime-t-il l'exagération postinsulinique de la sécrétion gastrique. Compt. rend. soc. de biol. tom. 106: p. 482—483, 1931. 59, 130.
191. — Sur l'origine parasymphatique de l'hypersécrétion gastrique consécutive à l'administration d'insuline. Compt. rend. soc. de biol. tom. 106: p. 484—486, 1931. 59, 117, 135.
192. *La Barre, J. et P. Destrée*: L'influence des variations glycémiques sur la motilité gastrique. Compt. rend. soc. de biol. tom. 103: p. 532—534, 1930. 66, 117, 129.
193. — Rôle des centres nerveux supérieurs dans l'hypermotilité gastrique consécutive aux états d'hypoglycémie. Compt. rend. soc. de biol. tom. 104: p. 112—113, 1930. 66, 135, 141.
194. — L'influence des variations glycémiques sur la motilité gastrique. Arch. internat. de physiol. tom. 33: fasc. 3, p. 243—256, 1931. 66.
195. — La motilité gastrique au cours de l'hyperaminoacidémie expérimentale. Compt. rend. soc. de biol. tom. 119: p. 536—537, 1935. 128.
196. — La fonction sécrétoire de l'estomac au cours de l'hyperaminoacidémie expérimentale. Compt. rend. soc. de biol. tom. 119: p. 1177—1178, 1935. 128.
197. *La Barre, J. et M. Wauters*: Influence du barbital et du chloralose sur l'hypersécrétion gastrique postinsulinique. Compt. rend. soc. de biol. tom. 109: p. 590—592, 1932. 135.
198. *Lalich, J., W. Youmans and W. Meek*: Insulin and gastric motility. Am. J. Physiol. vol. 120: p. 554—558, 1937. 65, 117, 135.
199. *Lapp, F. und H. Dibold*: Magensekretion und Hypoglykämie. Klin. Wchnschr. Bd. 10: p. 1221—1222, 1931. 60, 130.

200. — Magentätigkeit in ihrer Beziehung zum Blutzuckerspiegel. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 173: p. 550—566, 1932. 60, 129, 190.
201. — Über Blutzucker bei inneren Erkrankungen. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 177: p. 40—47, 1935. 185.
202. *Lasch, F.*: Spontanhypoglykämien bei Magenleiden. Deutsche med. Wchnschr. Bd. 66: 2. p. 903—905, 1940. 186.
203. *Leconte, P.*: Fonctions gastrointestinales. La Cellule. tom. 17: p. 285—322, 1900. 159.
204. *Le Noir, P., M. de Fossey et C. Richet*: Étude de la glycémie dans l'ulcus et le cancer gastriques. Arch. d. mal. de l'app. digestif. tom. 11: p. 393—399, 1921. 184.
205. *Lim, R. and H. Necheles*: Demonstrations of a gastric secretory excitant in circulating blood by vivi-dialysis. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. vol. 24: p. 197—198, 1926/27. 13.
206. *Lim, R.*: The gastric mucosa. Quart. J. Micr. Soc. vol. 66: p. 187—212, 1922. 11.
207. — On the relationship between the gastric acid response and the basal secretion of the stomach. Am. J. Physiol. vol. 69: p. 318—333, 1924. 14, 28.
208. *Livieratos, S. und P. Tselios*: Über den Einfluss des Insulins auf die Magensekretion und seinen diagnostischen und therapeutischen Wert. Arch. f. Verdauungskr. Bd. 59: p. 313—320, 1936. 61, 99, 123.
209. *Lockwood, B. and Chamberlin*: The effect of atropine on gastric function, as measured by fractional analysis. Arch. int. med. vol. 30: p. 806—816, 1922. 18.
210. *Loeper, M. et G. Marchal*: L'action du sucre dans l'estomac. Progres méd. tom. 53: p. 759—761, 1925. 159, 176.
211. *Loeper, M. et G. Verpy*: L'action de l'adrenaline sur le tractus digestif. Compt. rend. soc. de biol. tom. 80: p. 703—705, 1917. 132.
212. *Loman, J., M. Rinkel and A. Myerson*: The effect of iontophoresis on the gastric juices with especial reference to acetyl-beta-methylcholin-chloride (mecholy). Am. J. Digest. vol. 4: p. 386—390, 1937/38. 16.
213. *London, E. und W. Polowzowa*: Verdauung und Resorption der Kohlenhydrate im Magendarmkanal des Hundes. Ztschr. f. physiol. Chem. Bd. 56: p. 512—544, 1908. 176, 177.
214. *Lundsgaard, E., N. Nielsen and S. Ørskov*: The carbohydrate metabolism of the isolated cat liver. Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 73: p. 296—313, 1936. 141.
215. *Lurje, H. und N. Iljin*: Zur Frage der Insulinwirkung auf die Magensekretion. Wien. klin. Wchnschr. Bd. 45: p. 492—493, 1932. 61.
216. *Lonnquist, B.*: Beiträge zur Kenntnis der Magensaftabsonderung. Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 18: 194—262, 1906. 52.
217. *McCormick, N., J. Macleod, E. Noble and K. O'Brien*: The influence of the nutritional condition of the animal on the hypoglycemia produced by insulin. J. Physiol. vol. 57: p. 234—252, 1923. 91.
218. *McLagan, N.*: A statistical analysis of 389 fractional test meals with special reference to duodenal regurgitation. Quart. J. Med. vol. 27: p. 321—340, 1934. 27, 28, 86.
219. *McLean, H. and W. Griffiths*: The factors influencing the concentration

- of hydrochloric acid during gastric digestion. *J. Physiol.* vol. 65: p. 63—76, 1928. 24, 27.
220. *McLean, H., W. Griffiths and B. Williams*: Variations in the acidity and total chloride contained in the secretion from an isolated Pavlov pouch in the dog. *J. Physiol.* vol. 65: p. 74—82, 1928. 24, 27.
221. *Macleod, J., H. Magee and C. Purves*: Selective absorption of carbohydrates. *J. Physiol.* vol. 70: p. 404—416, 1930. 176.
222. *Maddock, S., H. Trimble and B. Carey*: Is d-glucose absorbed from the stomach of the dog? *J. biol. chem.* vol. 103: p. 285—294, 1933. 176.
223. *Mahler, P.*: Über die Wirkung verschiedener Zucker auf die Salzsäuresekretion des Magens. *Wien. Arch. f. inn. Med.* Bd. 10: p. 549—558, 1925. 161.
224. *Mahler, P.*: Beiträge zur Chemie des menschlichen Magensaftes. *Wien. Arch. f. inn. Med.* Bd. 19: p. 413—450, 1930. 18, 59, 98, 130.
225. *Maijala, P.*: Ett dödsfall fororsaket av histamin. *Nord. med. tidskr.* Bd. 16: p. 1287—1289, 1938. 127.
226. *Manville, J. and W. Munroe*: Studies on the gastric hunger mechanism. The inhibitory effect of dextrose. *Am. J. Digest. Dis.* vol. 4: p. 561—573, 1937/38. 161.
227. *Marcovich, P. e G. Decleva*: L'azione dell'insulina sul tono muscolare dello stomaco. *Minerva medica.* vol. 9: p. 507—511, 1929. 64.
228. *Matthes, G.*: Über den Mechanismus der Hemmung durch duodenal (jejunal) zugeführte Substanzen, insbesondere Zuckerlösungen. *Zeitschr. klin. Med.* Bd. 126: p. 641—651, 1934. 160, 173.
229. *Mattioli-Foggia, C.*: Ricerche sul succo gastrico di dementi precoci sottoposti all'insulino-terapia. *Gior. di psichiat. e di neuropat.* vol. 67: p. 159—161, 1939. 62.
230. *Menck-Thygesen, P.*: En klinisk Metode til Pepsinbestemmelse. *Nord. med. tidskr.* p. 1221—1224, 1933. 41.
231. *Meulengracht, E.*: Histologiske Undersøgelser over Pyloruskirtelorganet ved pernicios Anæmi. *Nord. Med.* Bd. 1: p. 11—19, 1939. 157.
232. *Meulengracht, E. og P. Iversen*: Blodsukkeret ved pernicios Anæmi. *Hospitaltid.* Bd. 68: p. 73—81, 1925. 183, 188.
233. *Meunier, L.*: De l'action des substances ingérés sur la sécrétion gastrique. *Presse méd.* tom. 33: p. 420—422, 1925. 56, 175.
234. *Meyer, P.*: Über die Wirkung des Insulins auf die Magensekretion. *Klin. Wchnschr.* Bd. 9: p. 1578—1581, 1930. 59, 98, 113.
235. *Meyer, P.*: Zur peroralen Zuckerbelastung. *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 121: p. 455—464, 1932. 187.
236. *Meythaler, F. und E. Kleineidam*: Der Blutzuckerabfall beim Menschen nach intravenöser Insulindarreichung. *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.* Bd. 178: p. 315—319, 1935. 96.
237. *Miller, R., O. Bergeim, M. Rehfuess and P. Hawk*: The influence of sugars and candies on gastric secretion. *Am. J. Physiol.* vol. 53: p. 65—88, 1920. 161.
238. *Moffat, P., G. Mitchell and A. Powell*: On the effect of water as an excitant of gastric secretion, with special reference to its applicability as a test meal. *Guys Hosp. Rep.* vol. 71: p. 52—53, 1921. 53.

239. *Morgan, W.*: Zucker, als solcher, in der Diät der Dyspeptiker. Arch. f. Verdauungskr. Bd. 8: p. 152—159, 1902. 159, 198.
240. *Morrison, J., H. Shay, I. Ravidin and R. Cahoon*: Absorption of glucose from the stomach of the dog. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. vol. 41: 131—134, 1939. 177.
241. *Mulinos, M.*: The gastric hunger mechanism. Am. J. Physiol. vol. 83: p. 115—124, 1927/28. 65.
242. — The gastric hunger mechanism. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. vol. 28: p. 520—523, 1930/31. 65.
243. — The influence of experimental alterations in blood sugar concentration on the gastric contractions. Am. J. Physiol. vol. 104: p. 371—378, 1933. 65, 180.
244. *Mulsow, K.*: Untersuchungen über die alimentäre Hyperglykämie bei Magen- und Darmerkrankungen. Dissertation. Rostock 1937, p. 1—18. 184.
245. *Myers, G. and McKean*: The oral glucose tolerance test meal. Am. J. Clin. Path. vol. 5: p. 299—312, 1935. 187.
246. *Møller, K. O.*: Rationel Farmakologi. 2. Udg. Kbh. 1943. p. 1—750, p. 96—102. 19.
247. *Myerson, Rinkel and Dameshek*: The autonomic pharmacology of the gastric juices. New England J. Med. vol. 215: p. 1005, 1936. (Cit. e. Necheles et al. 249.) 16.
248. *Nakao, Y.*: Effects of water upon gastric secretion and its application for examinations of gastric functions. J. Orient. Med. vol. 3: p. 150, 1925. (Cit. e. Babkin 14, p. 245.) 53.
249. *Necheles, H., W. Motel, J. Kosse and F. Neuwelt*: The effects of Acetylcholine, Acetylbetamethylcholine and Prostigmine on the secretions of the stomach of man and dog. Am. J. Digest. Dis. vol. 5: p. 224—231, 1938. 15, 16.
250. *Noble, R. and J. Robertson*: The effect of hypertonic solutions on gastric secretions and intraocular pressure. J. Physiol. vol. 93: p. 430—437, 1938. 179.
251. *Nordenfjelt, P. and T. Teorell*: On the correlation between the acidity and the total chloride amount in clinical test meals. Acta med. scandinav. vol. 85: fasc. VI, p. 525—530, 1935. 24, 149.
252. *Norgaard, A. og T. Hess Thaysen*: Kliniske Undersøgelser over den intravenøse Insulininjektions Virkning. Hospitalstid. Bd. 72: p. 881—898, 1929. 90, 91, 137.
253. *Norpoth, L.*: Die Bedeutung des Magens für die Entstehung der Hungerempfindung. Arch. f. Verdauungskr. Bd. 54/55: p. 129—145, 1933/34. 140.
254. — Über jejunale Steuerung der Magenmotilität. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 176: p. 52—63, 1934. 177.
255. *Nordsted, A., A. Norgaard og T. Hess Thaysen*: Kliniske Undersøgelser over den intravenøse Insulininjektions Virkning. Hospitalstidende. Bd. 72: p. 1103—1114, 1929. 93, 94, 96, 137, 138.
256. *Okada, O., S. Aoyama und A. Sugita*: Blutzuckerspiegel und Magen-tätigkeit. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 127: p. 89—95, 1935. 129, 160, 168.
257. *Okada, S., K. Kuramochi, T. Tsukuhara and T. Ooinoue*: Pancreatic

- function, humoneural regulation of gastric, pancreatic and biliary secretion. *Arch. int. Med.* vol. 43: p. 446—471, 1929. 58, 107, 113, 168.
258. — Pancreatic function. The secretory mechanism of digestive juices. *Arch. int. med.* vol. 45: p. 783—813, 1930. 130, 160.
259. *Osterberg, A. E., F. Vanzant, W. Alvarez and A. Rivers:* *Am. J. Digest. Dis.* vol. 3: p. 35, 1936 (Cit. e. Ihre 151.) 15.
260. *Ouchakoff, M.:* Le nerf vague comme nerf secreteur de l'estomac. *Arch. Sciences biologiques* tom. 4: p. 429—453, 1896. 17, 20, 85.
261. *Pavlov, I.:* Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898. p. 1—199. 12, 13, 27, 31, 33, 41, 43, 52, 139.
262. *Petrovic, A.:* Ueber die Wirkung von Atropin und Adrenalin auf die Magenentleerung beim Menschen. *Deutsches med. Wchnschr.* Bd. 51: p. 1619, 1925. 18.
263. *Polland, W.:* Stimulation of gastric pepsin by histamine. *J. Clin. Investigation.* vol. 11: p. 449—454, 1932. 15.
264. *Polland, W., A. Roberts and A. Bloomfield:* The chloride, base and nitrogen content of gastric juice after histamine stimulation. *J. Clin. Investigation.* vol. 5: p. 611—637, 1928. 26.
265. *Popielski, L.:* β -imidazoläthylamin und die Organextrakte. Erster Teil. β -imidazoläthylamin als mächtiger Erreger der Magendrüsen. *Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 177: p. 214—236, 1919/20. 14.
266. *Porter, R.:* Studies of the effect of atropine on gastric secretion. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* vol. 29: p. 504—507, 1931/32. 19.
267. *Predtetschensky, A., L. Gurwitsch und F. Permjakow:* Die Wirkung des Insulins auf die Funktion des Magens. *Klin. Wchnschr.* Bd. 6: p. 261—262, 1927. 58.
268. *Quigley, J. and W. Hallaran:* Independence of spontaneous gastrointestinal motility and blood sugar levels. *Am. J. Physiol.* vol. 100: p. 102—110, 1932. 178, 180.
269. *Quigley, J., V. Johnson and E. Solomon:* Action of insuline on the motility of the gastrointestinal tract. *Am. J. Physiol.* vol. 90: p. 89—98, 1929. 64.
270. *Quigley, J. and J. Lindquist:* Action of phlorhizin on hunger contractions in the normal and vagotomized dog. *Am. J. Physiol.* vol. 92: p. 690—694, 1930. 129.
271. *Quigley, J. and K. Phelps:* The mechanism of gastric motor inhibition from ingested carbohydrates. *Am. J. Physiol.* vol. 109: p. 133—138, 1934. 178, 181.
272. *Quigley, J. and E. Solomon:* Action of insuline on the motility of the gastrointestinal tract, action on the human duodenum, action on the colon of dogs. *Am. J. Physiol.* vol. 91: p. 488—495, 1930. 64.
273. *Quigley, J. and R. Templeton:* Action of insulin on the motility of the gastrointestinal tract; action on pyloric pouch; action on stomach following double splanchnicotomy. *Am. J. Physiol.* vol. 91: p. 475—481, 1930. 64, 135.
274. — Action of insulin on the motility of the gastrointestinal tract; action on the stomach following double vagotomy. *Am. J. Physiol.* vol. 91: p. 482—487, 1930. 65, 117.
275. *Rabinowitch, I., A. Fowler and B. Watson:* Gastric acidity in diabetes mellitus. *Arch. int. Med.* vol. 47: p. 384—390, 1931. 190.

276. *Rasenkov, I.*: Om Mekanismen ved den anden Fase af Ventrikelsekretion. Archiv biologitsjeskich nauk. tom. 25: p. 27—59, 1925. (Russisk.) 13.
277. *Ravdin, I., C. Johnston and P. Morrison*: Comparison of concentration of glucose in the stomach and intestine after intragastric administration. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. vol. 30: p. 955—958, 1932/33. 177.
278. *Regan, J.*: The action of insulin on the motility of empty stomach. Am. J. Physiol. vol. 104: p. 90—94, 1933. 66.
279. *Rehfuss, M. and P. Hawk*: Gastric analysis II. The interdigestive phase of the principles covering the phenomena of the resting stomach. J. A. M. A. vol. 76: p. 564—566, 1921. 48, 86.
280. *Rehfuss, M., O. Bergeim and P. Hawk*: Gastrointestinal studies. J. A. M. A. vol. 63: p. 11—13, 1914. 32.
281. *Rennie, T.*: Glucose tolerance in pernicious anemia. J. Lab. and Clin. Med. vol. 16: p. 557—560, 1931. 183.
282. *Riegel, F.*: Ueber medicamentöse Beeinflussung der Magensaftsecretion. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 37: p. 381—403, 1899. 18.
283. *Risse, O. und F. Poss*: Röntgenstrahlen und innere Sekretion, zugleich ein Beitrag zur Frage des Adrenalin-Insulin-Antagonismus. Klin. Wchnschr. Bd. 4: p. 60—62, 1925. 116.
284. *Rogers, J., J. Rahe and E. Ablahadian*: The stimulation and inhibition of the gastric secretion, which follows the subcutaneous administration of certain organ extracts. Am. J. Physiol. vol. 48: p. 79—92, 1919. 132.
285. *Roholm, K.*: Kliniske Undersøgelser over den intravenøse Insulininjektions Virkning. Hospitalstidende. Bd. 73: p. 644—659, 1930. 59, 86, 88, 96, 98, 130.
286. — Adrenalins Virkning paa Ventrikelsekretion. Hospitalstidende Bd. 73: p. 1051—1058, 1930. 133.
287. *Roholm, K. og T. Hess Thaysen*: De hypoglykæmiske Symptomer hos Diabetikere. Hospitalstid. Bd. 76: 713—728, 1933. 137.
288. *Roller, M.*: Insulinbehandlung von Ulkus und Gastritis in der Allgmeinpraxis. Med. Klin. Bd. 36: p. 803, 1940. 196.
289. — Über Ulkus- und Gastritisbehandlung mit Insulin. Med. Klin. Bd. 36: p. 1129—1131, 1938. 196.
290. *Root, H.*: Diabetes and pernicious anemia. J. A. M. A. vol. 96: p. 928—933, 1931. 183, 192.
291. *Rose, W., C. Stucky and G. Cowgill*: Studies in physiology of vitamins; the effect of insulin on gastric atony in vitamin B deficiency. Am. J. Physiol. vol. 91: p. 547—553, 1930. 66.
292. *Roseman, R.*: Die Eigenschaften und die Zusammensetzung des durch Scheinfütterung gewonnenen Hundemagensaftes. Arch. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 118: p. 467—524, 1907. 21, 22, 23, 27.
293. *Rosenstein, J.*: Über das Verhalten des Magensaftes und des Magens beim Diabetes mellitus. Berlin. klin. Wchnschr. Bd. 27: p. 289—292, 1890. 189.
294. *Rossiisky, D.*: Influence des hormones sur la fonction sécrétoire et motrice de l'estomac. Revue francais. d'Endocrinolog. tom. 15: p. 384—391, 1937. 61.

295. *Roth, W. und H. Strauss*: Untersuchungen über den Mechanismus der Resorption und Secretion im menschlichen Magen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 37: p. 144—193, 1899. 175, 176.
296. *Salvatore, U.*: L'insulina nella prova della secrezione gastrica. Minerva med. tom. 24, I: p. 406—409, 1933. 62, 123.
297. *Sawitsch, W. und G. Zeliony*: Zur Physiologie des Pylorus. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 150: p. 120—138, 1913. 12, 53.
298. *Scharpff, W.*: Über eine charakteristische Blutzuckerreaktion beim Ulcus ventriculi. Klin. Wchnschr. Bd. 5: p. 138—139, 1926. 184.
299. *Scherk, G.*: Über die diagnostische Bedeutung von Blutzuckerkurven nach Glucosebelastung beim Ulcus pepticum und Carcinom. Klin. Wchnschr. Bd. 5: p. 1459—1461, 1926. 184.
300. *Scholz, W.*: Zur peroralen Zuckerwirkung auf die Magensaftsekretion bei Magen- und Darmkrankheiten. München. med. Wchnschr. Bd. 81: p. 1965—1967, 1934. 198.
301. *Schou, H. I.*: Følelsernes Fysiologi. Kbh. 1936. pp. 1—172. 135.
302. *Schroeder, K.*: Undersogelser over Pepsinsekretionen. Hospitalstidende Bd. 52: p. 641—656, 1909. 41.
303. *Schüle, A.*: Untersuchungen über die Secretion und Motilität des normalen Magens. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 29: p. 49—90, 1896. 158, 198.
304. *Scimone, V.*: Problema di nutrizione. vol. 1: p. 412—419, 1924. (Cit. after Chem. Zentralblatt p. 1457, 1925.) 133.
305. *Secher, K.*: Medicinske Tal. Kbh. 1934. pp. 1—278. 219.
306. — Handling af Patienter med Ulcusniche med Sonde. Ugeskr. f. Læger. Bd. 98: p. 447—448, 1936. 177.
307. *Shapiro, P. and B. Berg*: Return of gastric acidity after subtotal gastrectomy and double vagotomy. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. vol. 29: p. 743—745, 1931/32. 20.
308. *Shay, H., J. Gershon-Cohen and S. Fels*: Glucose tolerance in anacidity. Am. J. Digest. Dis. vol. 5: p. 4—8, 1938. 184.
309. *Shay, H., J. Gershon-Cohen, S. Fels and F. Munroe*: The absorption and dilution of glucose solutions in the human stomach and duodenum. vol. 6: p. 535—544, 1939. 177.
310. *Shay, H., A. Katz and E. Schloss*: Experimental studies in gastric physiology. Arch. int. med. vol. 50: p. 605—620, 1932. 27.
311. *Simici, D., G. Giurea et C. Dimitriu*: L'action de l'insuline sur la motilité et l'évacuation de l'estomac a l'état normal et pathologique. Arch. d. mal. de l'app. digestif. tom. 17: p. 17—27, 1927. 63.
312. *Simici, D., M. Popepsco et G. Diculesco*: L'action de l'insuline sur la sécrétion de l'estomac a l'état normal et pathologique. Arch. d. mal. de l'app. digestif. tom. 17: p. 28—43, 1927. 58, 88, 98, 130.
313. *Simmnitzky, S.*: Neues in der Pathogenese der peptischen Geschwüre. Klin. Wchnschr. Bd. 5: p. 1545—1549, 1926. 196.
314. *v. Sirotinin, G.*: Über die Wirkung des Adrenalins auf die Sekretion des Magensaftes aus dem nach Heidenhain isolierten kleinen Magen des Hundes. Ztschr. f. d. ges. exper. Med. Bd. 40: p. 90—97, 1924. 132.
315. *Sokolow*: Dissertation St. Petersburg 1904. p. 119. (Cit. e. Babkin, 14, S. 242). 52.
316. *Soula, C., L. Bugnard, A. Baisset et P.-Ch. Fabre*: Équilibre glycémique et

- travail sécrétoire gastrique. Compt. rend. Soc. de biol. tom. 109: p. 1242—1244, 1932. 188.
317. *Soula, C., Goebel, L. Bugnard et L. Bouisset*: Histamine, sécrétion gastrique et glycémie. Compt. rend. Soc. de biol. tom. 111: p. 282—284, 1932. 188.
 318. *Starling, S.*: Principles of human physiology. C. Lovatt Evans (edit.) 8. edition. London 1941. pp. 1—1247. 157.
 319. *Steinitz, H.*: Die Chlorabscheidung des menschlichen Magens in ihre Beziehungen zu pathologischen Vorgängen. Arch. f. Verdauungskr. Bd. 42/43: p. 57—104, 1928. 25, 26.
 320. *Stenström, T.*: Beitrag zur Kenntnis der Symptomatologie und Pathogenese der spontanen Hypoglykämie. Acta med. Scandinav. Suppl. 59: p. 263—276, 1934. 195.
 321. *Stoermer*: Aussprach. Verhandlungen d. deutsch. Gesellschaft f. inn. Med. 39. Kongres p. 290, 1927. 58.
 322. *Straaten, T. und M. Hünermann*: Klinische Untersuchungen über die Blutzuckerregulation nach Magenoperationen. Arch. f. klin. Chir. Bd. 95: p. 62—105, 1939. 186.
 323. *Strauss, H.*: Ueber das spezifische Gewicht und den Gehalt des Mageninhalts an rechtsdrehender Substanz, sowie über das Verhalten der HCl Sekretion bei Darreichung von Zuckerlösungen. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 29: p. 221—265, 1896. 158, 174, 176.
 324. *Sučić, D. et A. Hahn*: L'influence de l'acidité gastrique sur la glycémie alimentaire. Schweiz. med. Wchnschr. Bd. 18: p. 187—189, 1937. 184.
 325. *Suda, G.*: Experimentelle Untersuchungen über den Innervationsmechanismus der Magendrüsen. Arch. f. pathol. Anatomie und Physiologie. Bd. 251: p. 56—94, 1924. 133.
 326. *Takata, M.*: On the pyloric juice. J. Biochem. vol. 2: p. 33—42, 1922/23. 11.
 327. *Tejning, S.*: Fall av insulom. Nord. med. Bd. 23: p. 1535—1536, 1944. 195.
 328. *Templeton, R. and J. Quigley*: Action of insulin on the motility of the gastrointestinal tract; action on the Heidenhain pouch. Am. J. Physiol. vol. 91: p. 467—474, 1930. 64.
 329. *Teorell, T.*: Untersuchungen über die Magensaftsekretion. Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 66: p. 225—317, 1933. 28, 29, 31, 175.
 330. — »Duodenal Regurgitation« versus »Electrolyte Diffusion« in the Gastric Juice. Acta med. scandinav. vol. 85: fasc. VI., p. 518—524, 1935. 28.
 331. — On the primary acidity of the gastric juice. J. Physiol. vol. 97: p. 308—315, 1940. 23, 24, 26, 30.
 332. *Thaysen, Th. Hess*: Gee's Sygdom. The coeliac affection. Hospitals-tidende. Bd. 74: p. 601—640, 1931. 183.
 333. — Blood sugar regulation in idiopathic steatorrhea. Arch. int. Med. vol. 44: p. 477—485, 1929. 183.
 334. *Thaysen, Th. Hess and A. Norgaard*: The regulation of blood sugar in idiopathic steatorrhea (Sprue and Gee-Herters disease). Arch. int. med. vol. 44: p. 17—28, 1929. 183.
 335. *Thiele, W.*: Blutzucker und Magenfunktion in ihren wechselseitigen Beziehungen. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 136: p. 664—672, 1939. 185.
 336. *Uflacker, H.*: Die Einwirkung von Dextropur auf die Magensaftsekretion

- des gesunden Klein- und Schulkindes. Monatschr. f. Kinderh. Bd. 66: p. 251—256, 1936. 161.
337. *Van den Bergh, A. Hijman und A. von Heukelom*: Hyperglykämie und Glukosurie bei Magenleiden. Deutsche med. Wchnschr. Bd. 51: p. 645—648, 1925. 183.
338. *Vandorfy, J.*: Über die Verwendung der Verweilsonde zur Sekretionsprüfung des Magens. Klin. Wchnschr. Bd. 4: p. 1405—1407, 1925. 32.
339. — Über die Brauchbarkeit der fraktionierten Methode zum Studium des Magenfunktionsmechanismus. Klin. Wchnschr. Bd. 11: p. 772—773, 1932. 32, 53.
340. *Vanzant, F.*: Late effect of section of the vagus nerves on gastric acidity. Am. J. Physiol. vol. 99: p. 375—378, 1931/32. 20.
341. *Vanzant, F., W. Alvarez, G. Eusterman, H. Dunn and Berkson*: The normal range of acidity from youth to old age. Arch. int. Med. vol. 49: p. 345—359, 1932. 46, 192.
342. *Vineberg, A.*: Activation of different elements of gastric secretion by variations of vagal stimulation. Am. J. Physiol. vol. 96: p. 363—371, 1931. 11, 17, 20, 85, 155.
343. *Vineberg, A. and B. Babkin*: Histamine and pilocarpine in relation to the gastric secretion. Am. J. Physiol. vol. 97: p. 69—73, 1931. 14, 15.
344. *Wangensteen, O. and H. Carlson*: Hunger contractions in a patient after total gastrectomy. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. vol. 28: p. 545—547, 1930/31. 140.
345. *Warren, R., W. Karr, O. Hoffmann and W. Abbott*: The absorption and expulsion of glucose from the stomach. Am. J. M. Sc. vol. 200: p. 639—648, 1940. 176, 177.
346. *Watson, E.*: The relationship between the rate of emptying of the stomach and the sugar tolerance. Canad. M. A. J. vol. 36: p. 454—458, 1937. 187.
347. *Watts, J.*: The influence of the cerebral cortex on gastrointestinal movements. J. A. M. A. vol. 104: p. 355—357, 1935. 141.
348. *Weitz, W.*: Über den Einfluss des Zuckers auf die Magensekretion. Klin. Wchnschr. Bd. 4: p. 162—164, 1925. 159.
349. *Welin, G. and F. Frisk*: The amount and acidity of gastric secretion in man and an interpretation of hypoacidity and achylia. Acta med. scandin. vol. 90: fasc. V/VI, p. 543—570, 1936. 24, 61, 95, 152, 157.
350. *Wiechmann, E.*: Die Salzsäureabscheidung des Diabetikermagens. Deutsche med. Wchnschr. Bd. 61: p. 749—752, 1935. 189, 191.
351. *Wiechmann, E. und J. Elzas*: Über verminderte Salzsäureabscheidung des Magens bei Diabetes mellitus. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 164: p. 163—174, 1929. 189.
352. *Wiechmann, E. und W. Gatzweiler*: Insulin und Magen. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 157: p. 208—215, 1927. 58, 64, 86.
353. *Wilder, R. and F. Schultz*: The action of atropine and adrenaline on gastric tonus and hypermotility induced by insulin hypoglycemia. Am. J. Physiol. vol. 96: p. 54—58, 1931. 65.
354. *Wilhelmj, C., R. Finegan and F. Hill*: The physiological control of gastric acidity. Am. J. Digest. Dis. vol. 4: p. 547—550, 1937/38. 149.
355. *Wohl, M.*: Diabetes mellitus and the gastric secretion. J. Lab. & Clin. Med. vol. 17: p. 22—27, 1931. 189.

356. *Wwedensky, N.*: Über den Einfluss des Insulins auf die Magensekretion. Biochem Ztschr. Bd. 174: p. 276—286, 1926. 57.
357. *Wöhrle, M.*: Untersuchungen über die Hypoglykämie nach Magenoperationen. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 179: p. 411—420, 1937. 186.
358. *Yukawa, G.*: Klinisch-experimentelle Untersuchungen der Adrenalinwirkung auf die Magendrüsen. Arch. f. Verdauungskr. Bd. 14: p. 166—185, 1908. 132.
359. *Zimmermann, K.*: Beitrag zur Kenntnis des Baues und der Funktion der Fundusdrüsen im menschlichen Magen. Ergebnisse der Physiol. Bd. 24: p. 281—307, 1925. 11.

H. P. HANSENS
BOKTRYKKERI, KØBEN